

ÉLIMINATION URINAIRE DE L'ACIDE D. I. P.

Acide α phenyl β (diiodo 3.5, hydroxy 4, phenyl) propionique

ÉTUDE CINÉTIQUE
ET VARIATIONS DANS LES ÉTATS PRÉCIRRHOTIQUES
ET CIRRHOTIQUES

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(SECTION DE PHARMACIE)

présentée et soutenue publiquement
devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

le 15 Avril 1953.

PAR

Pierre GARNIER-MOIROUX

Né le 27 Décembre 1924.

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX
J. PATISSIER

—
1953

ÉLIMINATION URINAIRE DE L'ACIDE D. I. P.

Acide α phenyl β (diiodo 3,5, hydroxy 4, phenyl) propionique

ÉTUDE CINÉTIQUE
ET VARIATIONS DANS LES ÉTATS PRÉCIRRHOTIQUES
ET CIRRHOTIQUES

ÉLIMINATION URINAIRE DE L'ACIDE D. I. P.

Acide α phenyl β (diiodo 3.5, hydroxy 4, phenyl) propionique

ÉTUDE CINÉTIQUE
ET VARIATIONS DANS LES ÉTATS PRÉCIRRHOTIQUES
ET CIRRHOTIQUES

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(SECTION DE PHARMACIE)

présentée et soutenue publiquement
devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

le 15 Avril 1953.

PAR

Pierre GARNIER-MOIROUX

Né le 27 Décembre 1924.

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX
J. PATISSIER

1953

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire.....	M. J. LÉPINE
Doyen	M. H. HERMANN
Assesseur	M. J. GATÉ

Professeurs Honoraires

MM. NICOLAS, VILLARD, COLLET, CLUZET, BÉRARD, GUIART, PIÉRY, CADE, PATEL, FAVRE, LÉPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND

Professeurs

Clinique médicale A.....	FROMENT
Clinique médicale B.....	P. RAVAUULT
Clinique chirurgicale A.....	SANTY
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER
Clinique ophtalmologique.....	BONNET
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	REBATTU
Clinique urologique.....	CIBERT
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	DUFOURT
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	GATÉ
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....	DECHAUME
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.....	SEDALLIAN
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	GUILLEMINET
Clinique gynécologique.....	POLLOSSON
Clinique obstétricale.....	PIGEAUD
Stomatologie	DUCLOS
Clinique médicale infantile et Hygiène du 1 ^{er} Age..	BERNHEIM
Pharmacie et Pharmacologie.....	LEULIER
Physiologie	HERMANN
Anatomie Pathologique.....	J. F. MARTIN
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie..	PONTHUS (détaché à Beyrouth.)
Médecine du Travail.....	MAZEL
Parasitologie et Pathologie exotique.....	GARIN
Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire.....	ROCHET
Chimie organique et toxicologie.....	CHAMBON
Pathologie générale et expérimentale.....	JOSSERAND
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	DELORE
Anatomie	GABRIELLE
Pathologie interne.....	CROIZAT
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Pathologie chirurgicale	MALLET-GUY
Histologie	NOËL
Pharmacie galénique	REVOL
Médecine Légale et Déontologie.....	BOURET
Thérapeutique	LEVRAT
Hygiène	SOHIER
Biologie Médicale	JOURDAN
Propédeutique chirurgicale	BERTRAND
Botanique et Cryptogamie	NETIEN



Professeurs titulaires sans chaire

Chimie organ. et toxicol	BADINAND	Obstétrique....	BANSSILLON
Pharmacie et Pharmacol.	DREVON		

Maîtres de conférences — Agrégés

Physique biologique ...	BERGER	Parasitologie.....	ROMAN
Parasitologie	COUDERT	Histologie	TUSQUES
Agrégés en exercice			
Pathologie médicale	BRUN	Obstétrique	BROCHIER
Pathologie médicale	GIRARD M.	Obstétrique	MAGNIN
Pathologie médicale	GIRARD P.	Anatomie pathologique.....	GUICHARD A.
Pathologie médicale	JEUNE	Anatomie	LATARJET
Pathologie médicale	VACHON	Urologie	PERRIN
Pathologie chirurgicale.....	BERARD	Ophtalmologie	PAUFIQUE
Pathologie chirurgicale.....	DESJACQUES	Neuro-chirurgie	LECUIRE
Pathologie chirurgicale.....	LABRY	Oto-Rhino-Laryngologie.....	MAYOUX
Pathologie chirurgicale.....	TRILLAT A.	Dermato-syphiligraphie.....	THIERS
Pathologie chirurgicale.....	DARGENT	Médecine légale et médecine du travail.....	ROCHE
Pathologie chirurgicale.....	MANSUY		
Pathologie chirurgicale.....	GUILLET		

Chargés des Fonctions d'Agrégés

Chimie biologique.....	CREYSEL R.	Bactériologie.....	BERTOYE A.
Hygiène	COUTURE	Physiologie.....	CIER

Chargé de cours complémentaire

Physique pharmaceutique	DORCHE
-------------------------------	--------

Examineurs de la Thèse

M. A. BADINAND, *Président.*

MM. M. LEVRAT, M. CHAMBON, J. DORCHE, *Assesseurs.*

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MES TANTES

*Leur exemple, leurs conseils, leur
affection et leur aide de tous les
instants ont fait de moi ce que je
suis.*

A MA FEMME

A TOUS MES AMIS

Je dédie ce travail.

En témoignage de respectueuse gratitude

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. CHAMBON
PHARMACIEN DES HÔPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BADINAND
PHARMACIEN DES HÔPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LEVRAT
MÉDECIN DES HÔPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. DORCHE
PHARMACIEN DES HÔPITAUX

qui nous ont fait l'honneur de juger ce travail.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552308_0043

AVANT-PROPOS

Au terme de ce travail qu'il nous soit permis d'exprimer nos remerciements à nos maîtres de la Faculté et des Hôpitaux.

Monsieur le Professeur M. CHAMBON nous a accueilli à l'Hôpital E. Herriot dès nos premières années de Faculté, au titre d'externe. C'est dans son service que nous avons fait nos premiers semestres d'Internat. Il a montré à notre égard, au cours de nos études et de notre stage dans son service une grande indulgence et une constante bienveillance. De cela et de l'honneur qu'il nous fait aujourd'hui en jugeant notre thèse nous le remercions très respectueusement.

Monsieur le Professeur A. BADINAND nous a reçu dans son service hospitalier avec une extrême bienveillance. Il nous a constamment aidé et guidé dans l'élaboration de notre recherche : nous lui en sommes particulièrement reconnaissant. Avec nos remerciements pour avoir accepté de présider notre thèse nous lui exprimons notre gratitude et notre attachement.

Monsieur le Professeur M. LEVRAT, dans le service duquel nous avons été l'interne en pharmacie, nous a fait l'estime de nous charger de cette étude et nous a aidé à la mener à bien sur le plan clinique. Nous lui exprimons notre très profonde gratitude et notre entier dévouement. Il nous honore encore aujourd'hui en acceptant de juger notre travail.

Monsieur le Professeur agrégé J. DORCHE a été le « chef » de notre premier remplacement et de notre dernier semestre

d'Internat. Nous gardons de ces mois le meilleur souvenir. Nous l'assurons de notre très respectueuse sympathie et de la joie que nous éprouvons à le trouver aujourd'hui parmi nos juges.

Monsieur GERMAIN BONNE a été notre dévoué maître de stage et reste à tout moment une source de conseils professionnels respectueusement écoutés. Qu'il soit assuré de notre fidèle attachement.

Nous tenons à adresser notre très vive reconnaissance à Monsieur PERROT, Chef de Travaux à la Faculté, qui nous a cordialement prodigué dans son laboratoire de Chimie Analytique ses conseils et ses encouragements.

Monsieur le Docteur DEVIC nous a fait, dans le service du Professeur LEVRAT, l'amitié de s'intéresser et d'encourager notre travail. Nous avons largement mis à contribution son expérience et sa science étendues. Il a guidé très sûrement notre expérimentation clinique et a été l'instigateur d'une partie de nos recherches. Nous tenons à lui en témoigner notre sympathique gratitude.

Monsieur le Professeur LAPP de la Faculté de Strasbourg, a eu l'extrême obligeance de guider nos recherches sur la cinétique de l'élimination ; il nous a fait le grand honneur de contrôler lui-même nos résultats. Nous voulons lui en témoigner notre profonde reconnaissance.

Que nos camarades de l'Internat en Pharmacie des Hôpitaux de Lyon trouvent ici l'assurance de notre vive sympathie. Nous y comptons d'excellents amis et ces années hospitalières resteront parmi les meilleurs souvenirs de notre vie d'étudiant.

En terminant nous tenons à témoigner au service scientifique des Laboratoires LABAZ notre reconnaissance. Ses échantillons et ses documents ont autorisé l'élaboration de ce travail ; son aide en a permis la présentation. Nous l'en remercions très profondément.

PLAN GÉNÉRAL

OBJET DU TRAVAIL.

INTRODUCTION.

Les contrastants iodés en cholécystographie.
L'acide D.I.P. : Pharmacologie générale.
Les épreuves de fonctionnement hépatique.
Leurs variations dans les états cirrhotiques.

CHAPITRE I. — *Elimination qualitative.*

CHAPITRE II. — *Techniques de dosage des produits organiques iodés.*

CHAPITRE III. — *Choix d'une méthode. Discussion.*
Autres opacifiants : essai de dosage.

CHAPITRE IV. — *Elimination quantitative :*

Dans les formes normales,
Dans les atteintes rénales,
Dans les atteintes hépatiques.

CHAPITRE V. — *Transit de l'acide D.I.P.*
Etude cinétique quantitative.

CHAPITRE VI. — *Hémikrèse et protorrhée : Discussion.*
Test au Phéniodol : Discussion.

CONCLUSIONS.

OBJET DU TRAVAIL

L'objet de notre travail, qui nous a été proposé par Monsieur le Professeur M. LEVRAT et Monsieur le Professeur A. BADINAND, consistait à étudier l'élimination urinaire et ses variations pathologiques. Dans un premier temps nous étudions le dosage de la molécule iodée dans les urines après mise au point d'une méthode simple et rapide permettant des titrages en grande série. Un second temps, en rapport étroit avec la clinique, nous donne les résultats de l'expérimentation. Enfin nous cherchons à tirer de ces chiffres des données plus précises sur la cinétique de l'élimination, et sur le retentissement de l'état hépatique sur le transit du produit. Nous verrons si de ces conclusions il est possible de tirer un élément de diagnostic ou de pronostic dans les états pathologiques envisagés. (Cirrhoses et pré-cirrhoses).

INTRODUCTION

Radiographie.

Le rayonnement X découvert par ROENTGEN le 25 Décembre 1895 trouva un large champ d'application, lorsque furent étudiées les propriétés de ce phénomène. Les rayons X pénètrent des épaisseurs considérables de corps opaques à la lumière ordinaire.

Pour un faisceau donné de rayons, le pouvoir absorbant d'une substance augmente en général avec la masse atomique des éléments qui la constituent (Règle de BENOIST). L'absorption des rayons X par un corps simple dépend uniquement du nombre d'atomes que rencontre le rayonnement sur son parcours. L'absorption d'un corps composé est égale à la somme des absorptions de ses différents constituants. L'absorption apparaît comme une propriété *atomique*.

Les corps dont la constitution groupe des éléments lourds comme les os ($P = 31$, $Ca = 40$) sont relativement opaques. Mais les matières protéiques constituées essentiellement par du carbone ($C = 12$) de l'hydrogène ($H = 1$) et de l'azote ($N = 14$) sont transparentes aux Rayons X. Des éléments de masse atomique très élevée (Ba , I) sont susceptibles de conférer aux tissus cette opacité.

La méthode d'Egas MONIS utilisant les solutions d'iodures a été à la base de l'utilisation des contrastants iodés en radiologie.

Radiographie vésiculaire.

L'exploration vésiculaire a été réalisée par GRAHAM et COLE (1) en 1924, grâce à l'utilisation de tétra-bromophénol-phtaléine introduite par voie intraveineuse. Puis on lui substitua la tétra-iodo-phénol-phtaléine sodique. Le tétrabrome était injecté à la dose de 7 centigrammes par kilog. de poids corporel. Les nausées étaient fréquentes, quelquefois accompagnées de troubles vaso-moteurs ; il a été rapidement abandonné.

Le tétraïode est une poudre bleue de saveur désagréable, soluble dans l'eau et l'alcool. Injecté par voie intraveineuse à la dose de 2,50 g. ou bien ingéré (3 grammes environ) il donne une opacité maximum entre 6 et 10 heures ; le second examen radiologique peut être effectué vers la 24^e heure. On cite des contre-indications et quelques intoxications. Des nausées avec vomissements entraînent parfois une perte notable de la substance. Le pouvoir purgatif des phtaléines contribue un peu à rendre la méthode désagréable.

Acide D.I.P.

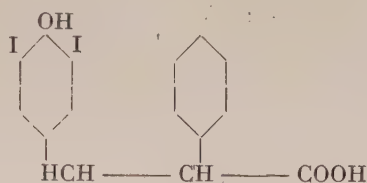
A la recherche d'autres contrastants iodés, DOHRN et DIEDRICH (2) en 1940 ont réalisé, à partir de l'acide cinnamique, provenant lui-même de l'acide phényl acétique, une molécule di-iodée plus petite que celle du tétraïode, plus rapidement absorbée par la muqueuse intestinale.

Cet acide α phényl β (di-iodo 3,5, hydroxy 4, phényl), propionique, que nous prendrons la liberté d'appeler acide D.I.P. est une poudre faiblement teintée en jaune, insoluble dans l'eau en milieu acide. Sans odeur et sans saveur, il est soluble sous forme de sel alcalin, dans la soude et la potasse N/2. Le produit reste stable et ne cède aucune

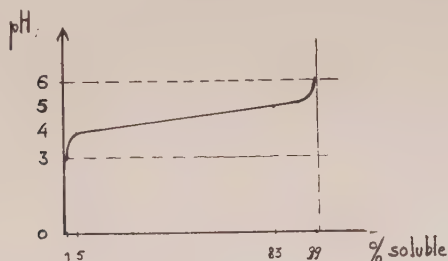
(1) GRAHAM et COLE. *J. Am. Med. Ass.*, 1925, **84**, p. 1175.

(2) DOHRN et DIEDRICH. *Dtsch. Med. Wschr.*, **66**, p. 1133, 1940. — FONG. *Radiology*, **46**, n° 6, p. 583, 1946. — UNFUG. *Radiology*, **46**, n° 5 p. 489, 1946. — KEMP. *Brit. Med. J.*, **2**, p. 674, 1943. — HÉLAINE. *Presse Méd.*, n° 15, 11-3-1950.

trace d'iode libre en solution, à la température ordinaire. Sa solubilité est accrue par les dispersants (lauryl sulfonates...), et par les sels biliaires. Le grand avantage de ce nouveau corps est d'être éliminé presque totalement par la voie urinaire. La courbe d'iodémie est maxima au quatrième quart d'heure (pour le Foriod au sixième seulement). La moitié de la dose ingérée est éliminée en 26 heures et la totalité en 5 jours.



*Acide α phényl β (diiodo 3.5,hydroxy 4. phényl) propionique.
Acide D.I.P.*



Courbe de solubilité du D.I.P. en fonction du pH.

On l'administre vers 18 heures au cours d'un repas léger à la dose de trois grammes. L'examen a lieu le lendemain vers 9 heures. Dans ces conditions on signale peu de malaises, quelquefois des nausées.

Peu de travaux expérimentaux sur l'homme ont été réalisés. C'est aux publications de Walter MODELL (3) que nous aurons recours. Cet auteur a pris pour animal d'expérience, le chat.

(3) WALTER MODELL. *Jour. Lab. et Clin. Méd.*, **37**, p. 1376, 1942 ; et analysé par HÉLAINE. *Presse Méd.* du 11-3-1950.

Doses mortelles : 250 mgr. par kilog. en deux doses de 125 mgr. à 30 minutes d'intervalle déterminent la mort dans 75 % des cas ; 100 mgr. en une fois (toujours par voie intraveineuse) donnent un taux de mortalité de 25 %. 150 mgr. peuvent déclencher la mort en une minute 200 mgr. en deux doses égales à 26 heures de distance entraînent la mort dans l'heure qui suit la seconde injection. L'issue fatale est précédée de convulsions, d'une chute de la pression sanguine et de la puissance respiratoire. L'acide D.I.P. se conduit comme un poison convulsivant, de même que la picrotoxine et le camphre. Les convulsions sont typiques avec hyper-salivation et troubles respiratoires. Elles sont toujours immédiates et violentes, sans hyper-excitabilité réflexe. Sous anesthésie (à l'amytal par exemple) les doses de 200 et 300 mgr. par kilog. sont fatales mais sans convulsions. Si l'on donne à un chat 4 jours de suite 50, 60, 75 et 100 mgr. par kilog., chaque injection est suivie des effets habituels : excitation, ataxie, dépression, intensification de la fonction respiratoire, puis tout se normalise, si bien que l'animal a absorbé 285 mgr. sans accident grave.

L'administration orale est moins bien tolérée, 250 mgr. provoquent quelquefois des vomissements et une légère albuminurie ; 500 mgr. entraînent toujours des nausées violentes dans les trois premières heures et une albuminurie pouvant durer plus d'une semaine mais rarement l'animal succombe à l'expérience. Enfin 1000 mgr. tuent généralement sous 10 jours après avoir déclenché des vomissements immédiats.

En conclusion sur 33 chats mis en expérience, par voie intraveineuse l'acide D.I.P. agit comme un convulsivant médullaire (convulsions myocloniques) avec stimulation puis dépression secondaire de la respiration et de la circulation. La « lethal dose » intraveineuse est voisine pour cet animal de 150 mgr. par kilog. de poids. L'action convulsivante peut être annulée par un barbiturique ; dans ce cas la mort survient sans convulsions par paralysie vasomotrice et respiratoire. La durée d'action par voie intraveineuse est inférieure à 25 heures. La drogue, beaucoup moins toxique par voie orale, le doit à son absorption imparfaite. Ce n'est qu'au-dessus de 250 mgr. par kilog.

qu'apparaissent les nausées, la perte d'appétit, une albuminurie transitoire (4) une dépression générale. Cette dose correspondrait chez l'homme à 17,50 gr. (si l'on peut passer du chat à l'homme). On sait que les doses utilisées en radiologie sont de 3 gr. quelquefois 6 gr. Elles sont en règle générale bien tolérées. Toutes les expérimentations faites, à l'exclusion de celles touchant les ictériques graves, n'ont montré aucune intolérance.

En administrant des doses facilement supportées à divers individus classés dans des cas pathologiques définis, on peut envisager des éliminations suffisamment diversifiées pour fournir matière à un test net de l'état considéré. Nous avons tendu à élucider ce point dans le cas particulier des cirrhotiques.

La cirrhose du foie.

On sait qu'en 1819 LAENNEC a décrit chez un vétéran des grenadiers de l'Empire une atrophie du foie qui fut nommée « Cirrhose » (du grec « *κυρρος* » : roux). Ultérieurement le mot devint synonyme de : Sclérose du foie. Anatomiquement la cirrhose est une hépatite chronique scléreuse avec remaniement structural du foie, sa genèse n'est pas conditionnée par un agent étiologique précis, ni par une variété d'infection ou d'intoxication. Le facteur capital dans la formation de la cirrhose éthylique réside dans la formule : de petites doses fréquemment et longtemps répétées. Elle est généralement la complication d'une stéatose, dans le sens de la sclérose ; c'est à ce titre que la stéatose doit être considérée comme un état précirrhotique.

Chez la plupart des malades en observation, il s'agit de cirrhoses hypertrophiques alcooliques ou d'états précirrhotiques alcooliques. Le gros éthylique, du fait de son intoxication, se soumet à un régime déséquilibré et carencé : en gros sa ration alimentaire est hypoprotidique, hyperglucidique et carencée en vitamines. L'alcool n'agirait

(4) Il est d'ailleurs difficile d'attribuer une valeur absolue à cette albuminurie. On verra au chapitre I que la présence de l'opacifiant confère aux urines des réactions simulant celles de l'albumine.

que par les carences qu'il crée et les stéatoses alcooliques seraient en réalité des stéatoses diététiques et méthionino-prives (5).

La fonction chromagogue du foie.

M. ROCH, de Genève, a montré que le bleu de-méthylène ingéré à doses très faibles, était entièrement retenu par le foie ; il faut des doses plus importantes pour que le colorant passe dans les urines: ABÉL et ROWNTREE en 1909 ont mis en évidence des propriétés voisines de la phénolphtaléine et de la phénolsulfonephtaléine ; suivant le radical chimique greffé sur la molécule, l'élimination se fait par voie biliaire ou urinaire. Si l'on substitue au radical sulfone (éliminé par les urines) un halogène, la molécule est éliminée par l'intestin avec la bile.

N. FIESSINGER et ses collaborateurs ont étudié et nommé « fonction chromagogue » cet aspect du rôle antitoxique du foie (6).

Quelle partie du foie est plus spécialement chargée de cette excrétion ? Et de quelle cellule une élimination anormale signera-t-elle l'atteinte ? On peut admettre que ce sont les cellules de KUPFFER qui retiennent au passage le colorant. Mais après blocage du système réticulo-endothélial, leur fonction est assurée par les cellules hépatiques. La cellule splénique aurait une fonction d'excitation de l'épuration hépatique.

Cette fonction « chromagogue » est peut-être l'une des moins importantes du foie en égard aux fonctions glyco-génique, uropoïétique, cétogène, uricolytique, protidique, martiale, etc.... Mais elle est l'une des plus visibles au laboratoire, une des plus faciles à mettre en évidence.

(5) C. LOISY. *Thèse Doctorat Médecine*, Lyon, 1950-51.

(6) Noël FIESSINGER. *Les Maladies du foie*.

Les Tests de fonctionnement hépatique.

De très nombreux tests ont été proposés pour l'exploration hépatique :

1. Epreuves de traversée, auxquelles on rattachera ces tests aux substances colorées.
2. Epreuves sérologiques faisant apparaître le déséquilibre protéique du sérum.
3. Epreuves diverses enfin, prothrombinémie, fibrinémie, cholestérolémie, bilirubinémie, phosphatasémie...

Des écueils importants viennent retirer à beaucoup de tests une grande partie de leur valeur : tout d'abord il est extrêmement difficile de tenir compte dans leur appréciation d'un phénomène capital en hépatologie : la suppléance. Il faut, en effet, des lésions importantes pour qu'une altération cellulaire provoque un trouble clinique ou la déviation d'un test. Il existe une très grande marge de sécurité dans le fonctionnement hépatique.

Guy ALBOT et ses collaborateurs ont proposé (7) un « instantané hépatique », groupant l'étude de la traversée de l'eau, la galactosurie provoquée, le thymol test et la prothrombinémie. Le test de Mac LAGAN s'exagère dans les poussées évolutives et décroît dans les périodes d'état même dans les cirrhoses en pleine décompensation. La galactosurie suit aussi l'onde évolutive mais ne se normalise qu'avec une amélioration de l'état. Dans l'étude de l'eau, l'apparition de l'opsiurie est un bon signe de l'établissement de la sclérose et de son aggravation (Epreuve de VAQUEZ-COTTET). Le dosage de l'hippuricurie et la prothrombinémie donnent des valeurs parallèles : mais la seconde est un peu plus lente à réagir.

En présence de tous les résultats de l'expérimentation, nous situerons les limites et définirons la valeur d'un nouveau test hépatique possible.

(7) G. ALBOT et coll. *Sem. Hôp. Paris*, 26, pp. 2213 et 2223, 1950.

CHAPITRE I

Élimination urinaire qualitative

Nous avons, dans un précédent travail (8), eu l'occasion d'étudier sous la direction de Monsieur le Professeur BADINAND, l'élimination qualitative de l'acide D.I.P.. Nous ne ferons ici que résumer ce qui a déjà été fait.

Transit du contrastant dans l'organisme.

Cette étude sommaire du transit facilitera la compréhension dès maintenant ; nous reprendrons la question en détail. L'acide D.I.P. après ingestion, est absorbé par l'intestin ; la plus grande partie de cet opacifiant est stockée transitoirement mais électivement par le foie et excrétée par la vésicule biliaire. C'est à ce stade que celle-ci chargée en dérivé iodé est visible aux rayons X. Dès l'absorption intestinale primitive, une partie est éliminée par les reins ; la bile se déverse dans l'intestin, entraînant l'acide D.I.P. vers une seconde absorption intestinale. A

(8) A. BADINAND et P. GARNIER-MOIROUX. *Soc. Pharm. Lyon*, 26 avril 1950. — M. LEVRAT, A. BADINAND et P. GARNIER-MOIROUX. *Soc. Gastro-Entéro. Reg. Lyon*, 4 juin 1950, et *Arch. Mal. App. Digest.*, **39**, (n^{os} 9 et 10), p. 1022, 1950.

nouveau une portion est évacuée par l'arbre urinaire et une portion, naturellement plus faible qu'au premier passage est réexcrétée par la voie biliaire.

C'est ainsi que, PONS (9) a pu obtenir successivement deux clichés lisibles d'une image vésiculaire séparés par une période intermédiaire de disparition presque totale. Cette observation apporte à l'hypothèse de BELLITERI un appui irréfutable : L'acide D.I.P. suit un cycle entéro-hépto-rénal. Très peu entraîné par les fèces (moins de 20 %) il aurait tendance à circuler de la vésicule à l'intestin par la bile et de l'intestin au foie par la circulation porte, si du véhicule sanguin il n'était extrait par le rein.

Elimination qualitative.

En étudiant l'élimination, JUNKMANN et ses collaborateurs (10), puis CRISMER (11) ont établi que l'urine entraînait 80 % de la dose absorbée et les fèces 20 % au maximum. L'acide D.I.P. excrété en proportion importante par la voie rénale confère à l'urine pendant 48 heures au moins des réactions particulières. En milieu acide la molécule iodée est insoluble. Si l'on superpose acide nitrique et urine, comme pour une recherche d'albumine selon la réaction de HELLER, il se produit un anneau de précipitation dont l'intensité varie avec la concentration et peut facilement induire en erreur. Notre travail a enregistré les courbes de solubilité de l'acide D.I.P. en fonction du pH, de la concentration, de l'addition de certains produits chimiques (sels d'acides biliaires, etc...). Conclusion pratique : la précipitation du Phéniodol par l'acide Nitrique peut constituer une cause d'erreur dans la recherche de l'albumine urinaire pour quiconque ne s'entourerait pas de précautions suffisantes (double analyse : réaction à la chaleur et superposition nitrique — recherche préalable de l'acide D.I.P. par l'acide acétique à froid...).

Enfin nous résumons dans un tableau les réactions superposées de l'opacifiant, de l'albumine vraie et de la

(9) PONS. *Presse Méd.*, **53**, p. 679, 1945.

(10) JUNKMANN. *Klin. Wschr.*, **20**, p. 135, 1941.

(11) CRISMER. *Arch. Intern. Pharm. et Thér.*, **72**, p. 138, 1946.

pseudo-albumine avec divers réactifs utilisés généralement pour ces analyses.

REACTIFS	URINES NORMALES	URINES CONTENANT			
		ALBUMINE	PSEUDO ALBUMINE	ACIDE D.I.P.	ALBUMINE ET ACIDE D.I.P.
Superposition d'acide nitrique, réaction de Heller.		 au niveau	 au dessus	 au niveau	 2 anneaux
Sulfate de sodium + acide acétique à froid					
Sulfate de sodium + acide acétique à chaud					
après refroidissement					
Réactif d' Esbach					
Réactif de Talamon Lecorché					

Nature du produit éliminé.

Nous avons essayé de préciser la nature du produit éliminé par l'urine. La faible proportion d'opacifiant récupéré dans les cas d'individus normaux et le nombre volontairement restreint des malades en observation nous ont gêné dans la conduite de cette recherche. En effet, il nous a fallu partir de séries de trois malades en traitement radio-graphique le même jour, pour obtenir des quantités d'urines suffisantes. (Urines à concentration maximum : 12^e — 18^e heure d'élimination).

L'opacifiant est précipité par l'acide chlorhydrique pur, ajouté par petites fractions, jusqu'à obtention de pH 3. On

laisse la précipitation s'effectuer pendant 15 minutes puis on sépare le résidu insoluble. Pour cela nous avons essayé deux moyens qui donnent des résultats complémentaires :

1. Filtration sur papier après addition au liquide d'une petite quantité de talc lavé. Le filtrat n'est pas totalement clarifié.

2. On extrait le reste par agitation avec l'éther dans une ampoule à décantation jusqu'à clarification de la zone aqueuse.

On dissout le précipité resté sur les filtres, dans l'éther. On filtre. On réunit les 2 liqueurs étherées. On évapore.

On reprend par l'éther ; on agite à nouveau cette solution avec de l'eau distillée additionnée de bicarbonate de potassium ; on décante, on acidifie par l'acide chlorhydrique jusqu'à précipitation complète (15 minutes) et l'on reprend par l'éther. Décantation et évaporation puis dessiccation sous vide sulfurique donnent un produit pailleté jaunâtre manifestement impur. On reprend par l'acétone, on filtre et l'on évapore.

Caractéristiques de l'extractif.

En solution dans la soude N/500, nous retrouvons les réactions principales données précédemment par le D.I.P. en solution pure et par les urines après l'ingestion de contrastant [à savoir : absence d'iode minéral, précipitation en milieu acide fort (nitrique, chlorhydrique, trichloracétique...), présence d'iode organique, mêmes solubilités].

Malgré des essais répétés, nous n'avons pas atteint à la pureté chimique intégrale et le dosage d'iode nous a donné un taux de 26,1 % et 27,5 %, alors que le taux théorique d'iode dans l'acide D.I.P. est compris entre 49,8 et 51,5 %. Le corps obtenu correspond environ à la demi concentration en phéniodol. Le point de fusion n'a pu être déterminé avec précision car il est précédé vers 110° d'une phase pâteuse.

Toutefois nous persistons dans l'hypothèse de l'élimination en nature par l'urine, en présence de la très grande similitude des réactions pratiquées.

CHAPITRE II

Méthodes de dosage des molécules organiques iodées

Les contrastants iodés utilisés en clinique pour les radiographies vésiculaires ou rénales présentent des formules chimiques très diverses. (Tétraiode, Ténébryl, Acide D.I.P...). Etudier leur élimination revient à déterminer le pourcentage d'iode organique excrété. C'est sur ces données que nous évaluerons les quantités de médicament mises en jeu.

Le tétraiode contient 62 % d'iode, le ténébryl 57 % et l'acide D.I.P. 51,5 %.

Dosage de l'iode dans les molécules organiques.

De quelles méthodes disposons nous ? L'iode métalloïdique est titré en milieu acide après libération (par un réducteur ou un oxydant) d'une combinaison minérale provenant elle-même de la destruction de la molécule organique initiale.

Nous diviserons cette étude en trois parties :

Dosage de l'iode libéré.

Libération de l'iode.

Minéralisation.

Cet ordre paraîtra contraire à la marche du dosage. En fait il correspond au sens du raisonnement : il est bien

évident qu'une étude des minéralisations n'a de sens que si l'on sait préalablement doser le corps qui en naîtra.

DOSAGE DE L'IODE

Titrimétrie.

On pourra mettre en œuvre la réaction classique de l'*Iodométrie*.



L'hyposulfite de sodium réagissant sur l'iode en milieu neutre ou légèrement acide amène la formation de tétrathionate de sodium et d'iodure de sodium. Une molécule d'hyposulfite correspond à un atome d'iode. Un centimètre cube d'hyposulfite N/100 correspond à 1269 γ d'iode ; le dosage peut s'effectuer avec comme indicateur de fin de réaction :

l'empois d'amidon jusqu'à disparition de la teinte bleue ;

le chloroforme ou le sulfure de carbone jusqu'à disparition de la coloration au sein du solvant organique ; ces deux méthodes nécessitent une agitation constante.

Enfin MAC CLENDON et BRATTON (12) signalent une méthode électrométrique du potentiel d'oxydo-réduction remarquablement sensible. Cette technique qui nécessite un appareillage spécial permettrait de doser moins de 0,10 γ d'iode. Il n'est pas inutile de rappeler la méthode de MICHEL et LAFON (13) qui permet de multiplier la précision théorique de tout dosage iodométrique. L'iodure formé en même temps que le tétrathionate est réoxydé en iodate, lequel additionné d'un nouvel excès d'iodure en milieu acide peut être évalué.

Précision. En opérant dans les conditions habituellement réalisées, le virage de la réaction est sensible à la goutte, soit approximativement 1/20 de centimètre cube, soit encore 63 γ d'iode.

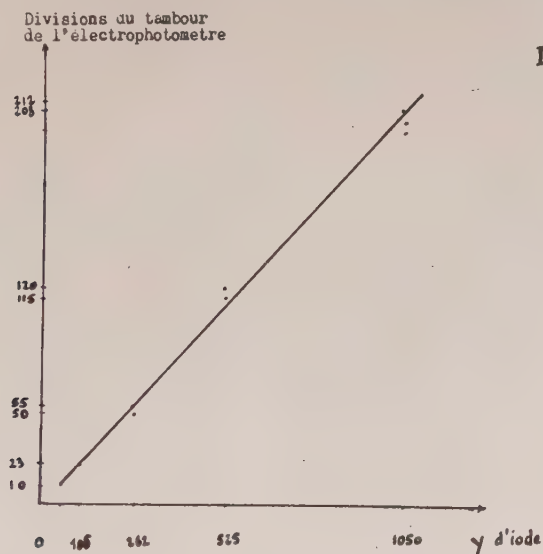
(12) MAC CLENDON et BRATTON. *J. Biol. Chem.*, **123**, p. 699, 1938.

(13) MICHEL et LAFON. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, p. 644, 1945.

Colorimétrie.

Les électrophotomètres ont autorisé une grande précision dans les dosages colorimétriques. Nos essais ont été réalisés avec l'électrophotomètre de MEUNIER.

1° SOLUTION AQUEUSE (en présence d'iodure, en milieu acide). — Entre les intensités croissantes, de jaune paille très clair au brun foncé, l'électrophotomètre permet de



Photométrie avec écran bleu d'une solution aqueuse iodurée contenant des doses progressivement croissantes d'iode.

déceler des taux progressifs et de les chiffrer avec précision. Nous nous sommes inspirés de la technique de SENDROY (14) pour établir une courbe des correspondances entre les divisions du tambour de l'appareil et la concentration en iode.

Technique. Dans des tubes à essai on dispose des doses croissantes d'iodate de potassium en présence d'un excès d'iodure de potassium et en milieu acide. On complète à

(14) SENDROY. *J. Biol. Chem.*, **120**, p. 605, 1937.

10 cc. On porte une partie aliquote de ces solutions dans les cuves de l'électrophotomètre et dose dans le bleu (4.300 Å) la teinte obtenue (Inutile de rappeler que le liquide doit être rigoureusement limpide). On a fait un témoin-origine avec de l'eau pure. Les résultats sont consignés sur la courbe ci-contre (1).

Dans un rapport de 1 à 20 (52,5 à 1050 γ) l'expression graphique des résultats est une droite. On peut donc réaliser un dosage fidèle de l'iode. Mais dans le bleu la sensibilité de l'électrophotomètre est limitée et la lecture des divisions ne peut se faire qu'à 8 ou 10 unités près.

Précision. De ce fait la précision est portée à environ 40 γ , ce qui est un progrès sur la titrimétrie directe.

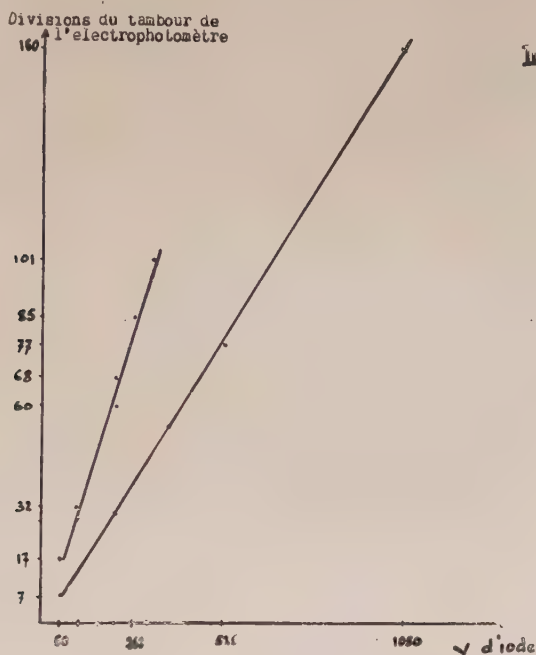
2° SOLUTION DANS UN SOLVANT ORGANIQUE. — Une solution aqueuse est agitée en présence d'une quantité connue de solvant organique (chloroforme, sulfure de carbone...). L'iode passe dans le véhicule anhydre en donnant une coloration variant du rose pâle au violet suivant la concentration. C'est le sulfure de carbone qui donne les résultats les plus satisfaisants. Technique de CHIRAY et CUNY (15).

Technique. On extrait dans une ampoule à décantation l'iode de sa solution par deux fois 7 cc. de sulfure de carbone. On agite très longtemps et énergiquement. L'émulsion qui peut se former se détruit rapidement d'elle-même. On filtre sur papier préalablement mouillé au sulfure de carbone (2 gouttes). On recueille la solution dans des tubes propres, secs, bien bouchés. Ainsi préparée la solution est limpide et se conserve stable 30 minutes. On passe à l'électrophotomètre dans le jaune (5900 Å). Le témoin est constitué par du sulfure de carbone pur. Les résultats sont consignés dans le graphique ci-joint (II).

Dans un rapport de 1 à 20 l'expression graphique des résultats se situe sur une droite et permet le dosage à 6,5 γ d'iode près.

(15) CHIRAY et CUNY. *J. P. C.*, **25**, 8, p. 123, 1931.

Technique modifiée. L'expérience nous a montré qu'il était tout à fait possible de recueillir la totalité de l'iode dans 7 cc. de solvant en tout (4, puis 3 cc.). Les résultats restent sur une droite et la précision devient de l'ordre de 3,15 γ.

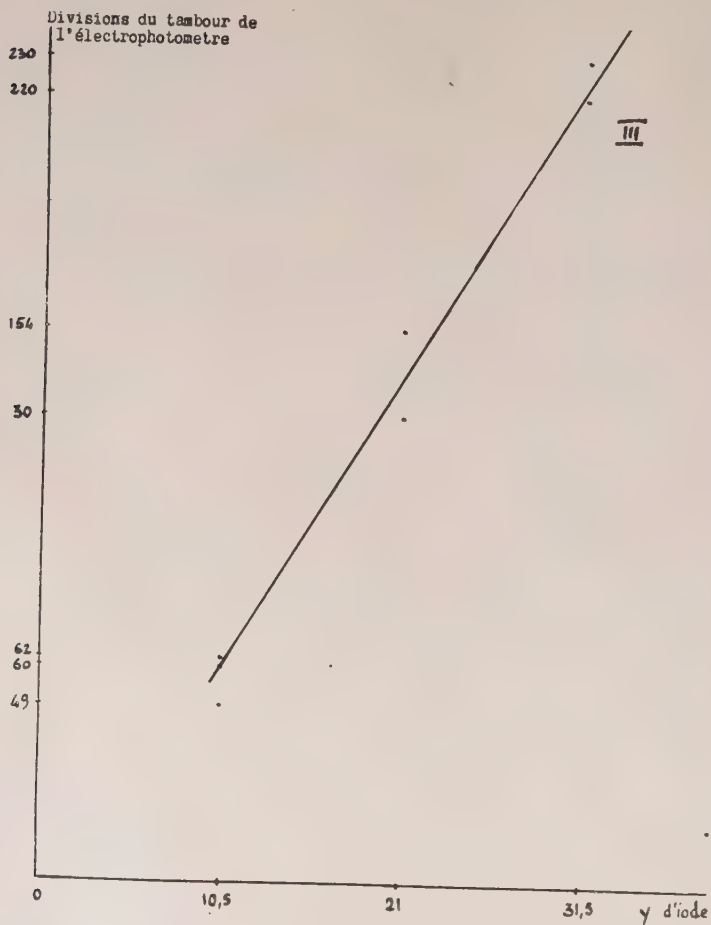


Photométrie avec écran jaune de solutions d'iode dans le sulfure de carbone, à des concentrations croissantes.

3° STARCH RÉACTIF (Amidon soluble) (16). — La solution limpide d'iodate en milieu acide est additionnée d'une goutte de solution à 10 % d'iodure de sodium et de 2 cc. d'amidon soluble à 1 %. La coloration développée est examinée à l'électrophotomètre de MEUNIER. Pour des doses régulièrement croissantes d'iodate, la courbe des valeurs du tambour de l'appareil est en progression régulière et sous un volume de 7,3 cc. chaque division correspond dans le

(16) Starch Réactif. Photométrie de l'amidon soluble, cité par TALBOT BUTRER SALTZMANN RODRIGUEZ. *J. Biol. Chem.*, **153**, p. 479, 1944 ; et par GROAK. *Bioch. Journ.*, **270**, p. 291, 1934.

jaune à 0, γ 175 d'iode (sous forme d'iodate). Cette méthode précise nous semble excellente pour de très faibles quantités à doser et n'expose pas aux risques de pertes au cours des filtrations et décantations. Les résultats sont consignés sur la courbe jointe (III).



*Photométrie de l'amidon soluble (Starch réactif) écran jaune.
Une division du tambour correspond à 0,175 γ d'iode.*

LIBÉRATION DE L'IODE

La minéralisation nous livre une molécule iodée plus ou moins oxydée, d'où il faut maintenant extraire le métal-
loïde.

1° IODE A L'ÉTAT D'IODURE. — On peut facilement libérer l'iode d'un iodure par *oxydation sélective* : c'est ce qu'on trouve dans la méthode de Mac CLENDON et BRATTON (17). L'action de l'acide sulfurique et du perchlorure de fer fait dégager l'iode qu'on entraîne à la vapeur d'eau ou par distillation simple.

On peut également dégager l'iode par *réduction* :

— soit par l'acide phosphoreux : c'est la technique de TRÉVORROW et FASHEMA (18), le métalloïde est entraîné par la vapeur d'eau ;

-- soit par le nitrite de sodium en milieu acide : technique commune à DELTOUR et MICHEL (19), D. BERTRAND (20), et CHIRAY et CUNY (21).

On peut enfin par *addition d'iodate* de potassium en excès et en milieu acide, libérer l'iode d'un iodure. Les 5/6 de l'iode proviennent de l'iodure.

Mais il est plus élégant *d'oxyder l'iodure en iodate* :

— soit par le permanganate en milieu alcalin : on porte à l'ébullition 10 minutes, puis on ajoute goutte à goutte de l'alcool à 95° pour détruire en manganite, insoluble, l'excès de permanganate ; on filtre, on acidifie. Technique utilisée par J. A. GAUTIER (22) ;

— soit par le brome en milieu alcalin : on ajoute goutte à goutte après 10 minutes d'ébullition du sulfite de sodium

(17) MAC CLENDON et BRATTON. *J. Biol. Chem.*, **123**, p. 699, 1938.

(18) TREVORROW et FASHEMA. *J. Biol. Chem.*, **110**, pp. 29 et 38, 1935.

(19) DELTOUR et MICHEL. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **31**, pp. 943 et 1125, 1949.

(20) D. BERTRAND, dans *Techniques de Laboratoires*, de Guy LAROCHE.

(21) CHIRAY et CUNY. *J. P. C.*, **25**, 8, p. 123, 1931.

(22) J. A. GAUTIER, *J. P. C.*, **25**, p. 145, 1937.

pour détruire l'excès de brome. puis à nouveau quelques gouttes de brome jusqu'à coloration jaune pâle et enfin une goutte de phénol aqueux pour précipiter en bromophénol l'excès d'halogène. Technique de CHERAMY (23).

L'iodate ainsi formé est additionné d'un excès d'iodure en milieu acide ; l'iode libéré correspond à 6 fois la quantité imputable à l'iodate.

2° IODE A L'ÉTAT D'IODATE. — Une minéralisation oxydante peut livrer d'emblée l'iode à l'état d'iodate. Il suffit alors d'ajouter un peu d'iodure en milieu acide pour libérer l'iode dosable par les méthodes précitées.

MINÉRALISATION

Le terme de l'expérience est donc atteint. Il faut détruire la molécule organique pour en libérer l'iode. Les méthodes mises à la disposition du chimiste sont très nombreuses comme une preuve de la difficulté et de l'insistance des recherches.

On peut les grouper artificiellement sous plusieurs rubriques :

- a) Combustion oxydative,
- b) Fusion alcaline,
- c) Autres méthodes par voie sèche,
- d) Voie humide : sulfo-chromique,
- e) Voie humide : sulfo-permanganique,
- f) Autres techniques par voie humide,
- g) Techniques par réduction.

Ce dernier groupe de méthodes n'est efficace que sur des molécules simples et de poids moléculaire faible. Les résultats sont satisfaisants avec des corps aliphatiques, ils sont sans valeur avec les urosélectans, les protéines iodées.

(23) CHERAMY, dans *Thèse de FOURNIER*, Lyon, 1942.

Combustion oxydative.

1. MAC CLENDON ET BRATTON (24). — La minéralisation brutale est effectuée dans un courant d'hydrogène ; les produits de dégradation sont recueillis dans des absorbeurs qui retiennent sélectivement les produits recherchés. L'iode est libéré par l'acide sulfurique et le perchlorure de fer. Entraîné, il est ensuite oxydé en iodate. Le virage du dosage par l'hyposulfite est enregistré par une méthode électrométrique du rH, 1000 fois plus sensible que les indicateurs habituels.

2. MÉTHODE DE CARIUS. — En microbombe la substance organique est minéralisée par l'acide nitrique en présence de nitrate d'argent. On pèse le résidu d'iodure d'argent.

3. MICROBOMBE DE PARR. — Dans cette technique extrêmement précieuse, on minéralise par le peroxyde de sodium en présence de nitrate d'argent.

Monsieur le Professeur CHAMBON et GUYOT ont proposé récemment une méthode utilisant la microbombe de PARR (Soc. de Pharmacie de Lyon, Décembre 1952). Après minéralisation par le peroxyde de sodium, l'eau oxygénée est détruite par l'ébullition prolongée : neutralisation partielle de la soude par 1 cc. environ d'acide sulfurique pur. Les auteurs proposent une oxydation à froid par l'eau de brome 10 minutes, puis on ajoute 5 cc. de formol et enfin 10 cc. d'acide acétique pur. Le dosage est effectué en présence d'un excès d'iodure par l'hyposulfite de sodium titré.

4. BAUMANN ET METZGER (25). — Ces auteurs ont préconisé une méthode de combustion électrique dans l'oxygène d'un mélange de la substance avec de la potasse, dans la bombe d'EMMERSON.

(24) MAC CLENDON et BRATTON. *J. Biol. Chem.*, **123**, p. 699, 1938.

(25) BAUMANN et METZGER. *J. Biol. Chem.*, **98**, p. 405, 1932.

Fusion alcaline.

1. TECHNIQUE RECOMMANDÉE PAR LA COMMISSION INTERNATIONALE DES SPÉCIALITÉS (26). — La méthode prescrit une fusion alcaline avec carbonate de soude, carbonate de potasse et nitrate de potasse. Puis l'iodure formé est oxydé par addition d'hypochlorite de sodium, l'excès en est détruit par l'acide oxalique et l'iodate dosé par l'hyposulfite titré.

2. TECHNIQUE DE KENDALL (27) (dosage de l'iode dans les tissus). — L'auteur propose, avant la fusion, une hydrolyse des protéines par la soude à 5 % à l'autoclave à 200°. Acidifier puis filtrer. On réalise alors la fusion à 300-400° avec soude ou potasse. On reprend par quelques gouttes d'eau, on ajoute du nitrate de potasse et l'on recalcine à 400-500° (capsule de nickel). L'iodure formé est oxydé en iodate par le brome, l'excès en est détruit par quelques gouttes de solution de salicylate de soude à 5 %. Titration par l'hyposulfite. Opérer sur 50 cc. de sang.

3. TECHNIQUE DE BERNIER ET PÉRON (28) (dosage de l'iode dans les molécules organiques). — La substance est calcinée dans une capsule de nickel avec de la potasse pure; le résidu est repris par l'eau distillée et lavé par une solution de chlorure ou de sulfate de sodium. On oxyde alors en milieu alcalin par le permanganate dont on détruit l'excès par l'alcool; on filtre, on détruit les nitrites par le chlorure d'ammonium acétique, puis après refroidissement on dose avec un excès d'iodure de sodium par l'hyposulfite titré en présence d'empois d'amidon.

4. TECHNIQUE DE FABRE ET PENEAU (29). — Cette technique employée pour le dosage de l'iode dans la thyroïdine demande une calcination avec la potasse, une oxydation

(26) Commission internationale des Spécialités, cité par G. FOUILLOUZE dans *Analyse quantitative appliquée*, p. 415, édition 1951.

(27) KENDALL. *J. Biol. Chem.*, **19**, p. 251, 1914, et **43**, pp. 149 et 161, 1920.

(28) BERNIER et PÉRON. *J. P. C.*, **3**, p. 242, 1911, et **4**, p. 151, 1911.

(29) FABRE et PENEAU. *B. S. P.*, p. 188, 1923, et *J. P. C.*, p. 435, 1925.

par le permanganate alcalin (détruire l'excès par l'alcool). On filtre, on détruit les nitrites possibles par le chlorure d'ammonium acétique ; on ajoute l'iodure de potassium et l'on dose par l'hyposulfite.

5. TECHNIQUE DE CRISMER (30) (dosage des contrastants iodés dans les liquides biologiques). — Le mélange à parties égales de liquide biologique avec la potasse à 50 % est desséché puis calciné une demi-heure à 400°. Reprendre par 50 cc. d'eau, acidifier légèrement et filtrer. Oxyder une fraction connue par le permanganate sulfurique, 20 minutes au bain-marie bouillant. Détruire l'excès de permanganate par le nitrite de sodium (7 %) et l'excès de nitrite par l'urée (30 %). Titrer par l'hyposulfite après addition de quelques gouttes de solution d'iodure (5 %).

6. TECHNIQUE DE M. LAFON (31) (dosage de l'iode et du brome dans les composés organiques). Le produit de la fusion alcaline est repris par l'eau, acidifié, distillé en présence de chlore, dans l'appareil de FROMAGEOT et MOURGUE. L'iode reste à l'état d'iodate dans le résidu de distillation. L'iodate additionné d'iodure en milieu acide, libère l'iode dosé par l'hyposulfite titré.

7. TECHNIQUE DE D. BERTRAND (32) (microdosage de l'iode sanguin). — L'alcali dans cette méthode est le carbonate de potassium (10 % du poids total) ; la fusion à 350° est suivie de deux ou trois lavages et filtration. On calcine le filtre et le résidu ; on évapore le filtrat et on reprend par très peu d'eau. On extrait l'iodure par l'alcool à 85°. On calcine à nouveau avec du nitrate de potassium 5 minutes à 500°. Dissoudre dans l'eau chaude, neutraliser et filtrer. Libérer l'iode par le nitrite sulfurique et recueillir dans le chloroforme. On colorimètre.

(30) CRISMER. Cité dans N. FIESSINGER. *Edition* 1949, p. 814.

(31) M. LAFON. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **30**, p. 500, 1948.

(32) D. BERTRAND. *Dans Techniques de Laboratoires* de Guy LAROCHE.

Autres méthodes par voie sèche.

1. TECHNIQUE DE DELÉPINE (33). — Une prise d'essai convenable est calcinée en présence de manganite de potassium dans un récipient en verre très résistant, 10 minutes au rouge. Après refroidissement on extrait les composés solubles par l'eau chaude et l'on dose l'iodure selon une méthode exposée plus haut.

Cette méthode a été reprise avec quelques modifications par le Professeur DREVON, CLARARD et MARTIN-BARBAZ, pour modifier l'épreuve de TRÉMOLIÈRES (34).

2. TECHNIQUE DE DELTOUR et O. MICHEL (35). — La fusion alcaline est réalisée après mélange de la substance avec de l'arsénite de sodium. L'iode passe à l'état d'iodure de sodium et est libéré par le nitrite de sodium en milieu acide. On fait passer le métalloïde dans le sulfure de carbone et l'on colorimètre.

Voie humide sulfochromique.

1. TECHNIQUE DE BAUBIGNY et CHAVANNE (36). — C'est la méthode classique de dosage des produits organiques iodés. Elle fait agir le mélange sulfochromique en présence de nitrate d'argent. Le brome et le chlore distillent. L'iode est fixé dans le résidu de distillation en iodate d'argent, qu'on réduit par le sulfite de sodium. On lave, sèche et pèse.

2. TECHNIQUE DE LEIPERT et WATZLAWECK (37). — Méthode voisine de la précédente, elle permet de doser iodométriquement et avec précision iode et brome séparément. La minéralisation sulfochromique simple est suivie

(33) DELÉPINE. *J.P.C.*, 1940.

(34) B. DREVON, CLARARD et MARTIN-BARBAZ. *Soc. Pharm. Lyon. Lyon Pharmaceutique*, N° 10, 1951.

(35) DELTOUR et MICHEL. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **31**, p. 943, 1949 ; *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **31**, p. 425, 1949.

(36) BEAUBIGNY et CHAVANNE, dans G. FOUILLOUZE. *Chimie Quant. Appl.*, p. 417.

(37) LEIPERT et WATZLAWECK. *Z. Anal. Ch.*, **98**, p. 11, 1934 ; *Bioch. Zeits.*, **270**, p. 448, 1934, et dans *Thèse de BALATRE*, Paris, 1939.

de distillation à la vapeur d'eau ; le brome est entraîné dans une solution alcaline. On l'oxyde par l'eau de chlore en bromate. L'iode est resté à l'état d'iodate. On dose séparément bromate et iodate.

3. TECHNIQUE DE TRÉVORROW et FASHEMA (38). La libération de l'iode se fait par ébullition de la substance avec le mélange sulfochromique en utilisant le sulfate cérrique comme catalyseur. Les réactifs sont mis en présence d'acide phosphoreux et l'iode dégagé est entraîné par la vapeur d'eau dans une solution alcaline au sein de laquelle on l'oxydara par le brome en iodate.

4. TECHNIQUE DE GUY LAROCHE, GRIGAUT et TRÉMOLLIÈRE (39). — Méthode calquée sur la précédente, mais qui effectue l'oxydation en iodate par l'addition de brome en vapeur seulement. Cette technique est mise en œuvre dans un appareillage spécial en verre pyrex avec connections rodées. Elle permet l'évaluation des doses d'iode éliminées après hyperiodémies provoquées.

Voie humide sulfopermanganique.

1. TECHNIQUE DE D. S. RIGGS et E. B. MANN (40) (microiodémie). — La méthode nécessite d'abord un appareillage spécial à l'intérieur duquel on pourra conduire à 195° la minéralisation par le permanganate sulfurique en présence de cuivre et de sulfate cérrique et en milieu très acide (200 cc. d'acide sulfurique 18 N). On réduit par l'acide oxalique ; l'iode est entraîné par la vapeur d'eau et reçu dans une solution de carbonate de soude additionnée de bisulfite. Evaporé, le distillat est oxydé par le permanganate sulfurique, l'iodate dosé par l'hyposulfite après addition d'iodure de sodium.

2. TECHNIQUE DE TALBOT, BUTRER, SALTZMANN, RODRIGUEZ (41). — Minéralisation par le permanganate sulfurique

(38) TREVORROW et FASHEMA. *J. Biol. Chem.*, **110**, p. 29, 1935.

(39) GUY LAROCHE, GRIGAUT, TRÉMOLLIÈRE, cité dans les *Diagnos-tics Biologiques* de N. FIESSINGER. Edition 1949, p. 713.

(40) D. S. RIGGS et E. B. MANN. *J. Biol. Chem.*, **134**, p. 193, 1940.

(41) TALBOT, BUTRER, SALTZMANN, RODRIGUEZ. *J. Biol. Chem.*, **153**, p. 479, 1944.

(sulfate cérique et cuivre ajoutés comme catalyseurs) après séparation des protéines par la technique de MANN. L'oxydation se fait en microméthode par le permanganate acide. Le dosage est colorimétrique ; il est basé sur l'intensité de la teinte bleue que développe l'iode dégagé avec un réactif à l'amidon soluble 1 %.

3. TECHNIQUE DE J. C. DE JONG et J. B. LENSTRA (42) (dosage de l'iode dans les médicaments organiques). — La méthode réalise l'oxydation en utilisant dans un volume réactionnel défini le permanganate en cristaux et l'acide à 50 %. On porte à faible ébullition pendant 5 minutes et on refroidit. Puis successivement pour détruire l'excès de permanganate on ajoute le nitrite de potassium (à 10 %) pour détruire l'excès de nitrite, de l'urée (à 10 %) Les periodates qui auraient pu se former, sont éliminés par addition d'acide tartrique. On dose classiquement par iodométrie.

Voie humide, brome en milieu alcalin.

TECHNIQUE DE CHÉRAMY (43). — Oxydation directe des composés iodés simples, cette méthode utilise le pouvoir oxydant du brome alcalin à l'ébullition. On détruit l'excès de brome par le sulfite de soude goutte à goutte et l'excès de sulfite par une nouvelle addition d'eau de brome jusqu'à coloration jaune faible. Puis une goutte de phénol aqueux précipite en tribromophénol le brome en excès et l'on dose après acidification l'iode dégagé par addition d'iodeure.

Méthodes par réduction.

1. TECHNIQUE ACIDE DE CHIRAY ET CUNY (44). — Il s'agit d'une déshalogénéation par l'hydrogène naissant, pro-

(42) J. C. DE JONG et J. B. LENSTRA. *Ph. Week*, **83**, p. 167, 1948 ; *Ph. Act. Helv.*, **26**, pp. 211-214, 1951.

(43) CHÉRAMY, dans *Thèse FOURNIER*, Lyon 1942.

(44) CHIRAY et CUNY. *J.P.C.*, **25**, p. 123, 1931.

duit par action d'acide sulfurique sur le zinc. L'opération est conduite en présence de la substance en solution, additionnée de quelques gouttes d'alcool caprilyque (antimousse) pendant un quart d'heure avec réfrigérant à reflux. On neutralise, on filtre, on libère l'iode par le nitrite de sodium sulfurique dans le sulfure de carbone. On colorimètre la teinte rose obtenue.

2. TECHNIQUE ALCALINE DE CHIRAY ET CUNY (45). — L'hydrogène naissant est produit par la soude aqueuse ou la potasse alcoolique sur la poudre de zinc. L'opération peut s'effectuer de la même façon que plus haut. Mais il est souvent intéressant d'oxyder en iodate l'iodure formé. On a recours au permanganate par voie alcaline. Détruire l'excès par l'alcool à 90° et filtrer. Cette pratique multiplie par 6 la précision du dosage.

3. TECHNIQUE DE STSCHIGOL (46), (dosage de l'iode dans les molécules organiques). — La réduction est obtenue par le zinc et l'acide acétique en présence de benzène, toluène ou xylène, avec addition de catalyseur (sulfate de cuivre 9, sulfate de cobalt 1) et d'acétate de sodium. On doit poursuivre la réduction à chaud pendant une à deux heures. Le dosage de l'iodure formé est argentimétrique.

4. TECHNIQUE DE J. A. GAUTIER (47), (dosage de l'iode dans les molécules organiques simples). — Dix centigrammes de substance additionnés de soude N et de poudre de zinc sont maintenus 15 minutes à l'ébullition ; diluer, neutraliser, filtrer. Une partie aliquote du filtrat est oxydée par le permanganate alcalin (excès détruit par l'alcool et filtration) les nitrites possibles sont éliminés par le chlorure d'ammonium acétique à l'ébullition. Refroidie la solution est neutralisée, additionnée d'iodure de potassium et l'iode dosé par l'hyposulfite. On peut utiliser avec plus de succès

(45) CHIRAY et CUNY. *J.P.C.*, **25**, p. 123, 1931.

(46) STSCHIGOL. *Ph. Centralh.*, **74**, p. 177, 1933 ; *J.P.C.*, **25**, p. 270, 1937.

(47) J. A. GAUTIER. *J.P.C.*, **25**, p. 145, 1937.

la potasse alcoolique N à condition d'employer un réfrigérant à reflux.

5. TECHNIQUE DE LECLERCQ (48). — Parmi de très nombreuses méthodes de LECLERCQ, citées par G. FOUILLOUZE nous avons retenu l'hydrogénation par le zinc en milieu alcalin. Le titrage de l'iodure de zinc peut se faire par la méthode de CHARPENTIER-VOLHARD.

(48) LECLERCQ. *J. Ph. Belg.*, **17**, p. 546, 1935.

CHAPITRE III

Technique rapide de dosage des opacifiants iodés dans les urines

Le but de notre travail est de suivre quantitativement l'élimination des contrastants iodés par voie urinaire. Il importe donc d'utiliser ou d'adapter une méthode simple de dosage de l'iode organique dans ce milieu biologique dilué qu'est l'urine.

L'étude sera entreprise sur une urine contenant une quantité connue de l'un des contrastants étudiés, l'acide D.I.P. par exemple à l'exclusion de tout autre élément anormal (albumine, sucre, etc...).

Il restera à vérifier ensuite si la méthode peut s'appliquer aux autres médicaments iodés utilisables et d'autre part aux urines anormales (albumineuses, diabétiques...).

Parmi les techniques dont on trouve le résumé au chapitre précédent, seules seront retenues les méthodes simples ne nécessitant ni le four électrique ni un appareillage spécial tel que le préconisent les laboratoires américains de recherche, et n'immobilisant pas le manipulateur pendant trop de temps : en un mot on tendra à une technique de série. Le choix est donc possible entre trois groupes :

oxydation par le brome alcalin,
oxydation par le permanganate sulfurique,
déshalogénéation — réduction par le zinc alcalin.

a) *Technique de CHÉRAMY :*

5 cc. d'urines.
5 cc. d'eau de brome.
V gouttes de lessive de soude.
Porter à l'ébullition 10 minutes.
Sulfite de sodium q.s.p. décolorer.
Eau de brome pour recolorer.
II gouttes de phénol aqueux.
Iodure de potassium et acide acétique q.s.

b) *Technique de J. A. GAUTIER :*

5 cc. d'urines.
0,50 gr. poudre de zinc.
V gouttes de lessive de soude.
15 minutes d'ébullition.
Refroidir, neutraliser, filtrer.
X gouttes permanganate saturé.
V gouttes de lessive de soude.
Ebullition 5 minutes.
Alcool à 90° q.s. Filtrer.
Iodure de potassium et acide acétique q.s.

c) *Technique simplifiée :*

5 cc. d'urines.
0,50 gr. poudre de zinc.
V gouttes de lessive de soude.
15 minutes au bain-marie bouillant.
X gouttes de permanganate saturé.
Ebullition 5 minutes.
Alcool à 90° q.s. Filtrer.
Iodure de potassium et acide acétique q.s.

d) *Technique simplifiée d'après RIGGS et MANN :*

5 cc. d'urines.,
XX gouttes d'acide sulfurique concentré.
2 cc. de permanganate saturé.
10 minutes d'ébullition, puis
Nitrite de sodium (10 %) q.s.p. décolorer.
10 cc. d'urée à 40 %. Refroidir.
Iodure de potassium q.s.

RÉSULTATS

Prise d'essai 2 mgr. 06 en Ioae

Technique a)	2.20	2.70	3.50	2.00
Technique b)	2.00	2.00	2.20	1.95
Technique c)	2.10	2.00	2.20	2.00
Technique d)	2.20	2.00	2.10	2.10

Il est facile de déduire de ces simples chiffres que la méthode de CHÉRAMY s'est montrée infidèle entre nos mains. Nous aurions pu étudier des modifications tendant à normaliser les résultats donnés par cette technique si les trois autres ne nous avaient donné entière satisfaction pour apprécier des taux de 1 à 200 mgr. d'iode urinaire dans 10 cc.

La précision de ces dosages est de 6 % environ. Seule une raison de rapidité ou d'économie de temps et de réactifs nous guidera dans notre choix. La déshalogénéation des molécules par l'hydrogène naissant dans les méthodes de CHIRAY et CUNY, et GAUTIER est la plus séduisante, mais elle est lente ; aussi nous fixerons notre choix sur la méthode sulfopermanganique, appliquée à 5 cc. d'urines, prise d'essai minime et qui permet le dosage avec la solution d'hyposulfite de sodium N/100 (virage à l'empois d'amidon).

Classiquement on emploie le permanganate en milieu alcalin pour transformer l'iodure en iodate ; en milieu acide et concentré l'oxydant libère l'iode libre ; aussi la méthode préconisée peut paraître douteuse. Dans les conditions données, elle reste toutefois valable. En effet, on fait passer instantanément l'iode de sa liaison organique à une forme oxydée minérale relativement stable. D'autre part, dans les conditions données aucune perte d'iode n'est révélée. Si par contre, on augmentait la teneur en acide, le dégagement d'halogène gazeux deviendrait possible.

Discussion de la méthode : En aucun cas nous ne recommanderons cette méthode pour un dosage de référence de l'iode dans un composé organique. En effet, si les résultats se sont montrés d'une constante fidélité, on peut leur reprocher avec raison un déficit constant de 6 à 7 % sur ceux obtenus avec une méthode de référence, comme le dosage à la microbombe de PARR. Pour l'acide D.I.P. les pesées du sel d'argent correspondaient à une teneur en iode de 49,8 %, alors que le chiffre théorique est de 51,5 %. Avec nos dosages rapides au permanganate sulfurique nous avons accusé un déficit constant de 7 % (chiffre obtenu 46,3 %).

Teneur en iode	théorique	51,5 %	
Echantillon a	bombe de Parr	49,8 %	déficit 2,5 %
Echantillon a	permanganate	46,3 %	déficit 7 %

Rappelons au risque de nous répéter que les résultats de dosages en série sur les mêmes prises d'essai de phéniodol (de ténébryl ou de tétraïode), sont toujours très voisins. Aussi nous nous sommes cru autorisés à utiliser cette méthode extrêmement rapide pour un dosage biologique systématique. Les écarts entre des éliminations d'individus différents restent rigoureusement proportionnels. Ces résultats sont obtenus en respectant les conditions de concentration proposées. La méthode est applicable sans modification à l'urine faiblement albumineuse (taux de protéines inférieur à 2 ‰). Toutefois dans les néphrites graves et surtout dans les néphroses, lorsque l'albuminurie dépassant 2 et 3 grammes peut atteindre 10 et 15 grammes par litre, la défécation s'impose. Nous proposons d'utiliser la simple coagulation par la chaleur en présence de sulfate de sodium ou potassium et d'une trace de lessive alcaline (maintenir le pH supérieur à 7 est la condition expresse de solubilité de l'acide D.I.P.). On filtre et on utilise l'urine après ce traitement, même si elle reste un peu trouble. Tout autre procédé de précipitation utilisant un acide est à éviter, la molécule iodée devant rester alors sur le filtre. Le sous-acétate de plomb lui-même n'a pu être employé. La présence de sucres réducteurs n'entraîne aucune gêne, mais impose la nécessité de surveiller l'excès de permanganate au cours de la minéralisation oxydante.

Nous proposons donc le mode opératoire suivant :

5 centimètres cubes d'urines dans un becher de 50 à 100 cc. sont additionnés de 2 cc. de permanganate de potassium en solution à saturation et de XX gouttes d'acide sulfurique concentré. On porte à l'ébullition dix minutes (maximum) en évitant la mousse et les projections possibles. Rajouter du permanganate si nécessaire pour en maintenir un excès. En maintenant à l'ébullition, on ajoute goutte à goutte du nitrite de sodium à 10 % jusqu'à complète décoloration, puis 3 à 5 cc. de solution d'urée à 30 %. Amener à l'ébullition quelques secondes et refroidir. Ajouter 1 cc. environ d'iodure de potassium 10 % et titrer par l'hyposulfite N/100 en présence d'empois d'amidon.

J. C. DE JONG et J. B. LENSTRA (49) reprenant une polémique de détail avec K. BUCHER et H. KASERMANN (50) font état d'une méthode qui leur est commune à des détails près (concentration et volumes réactionnels...). Cette technique élimine avant le titrage final les periodates possibles par l'addition d'acide tartrique. A l'acide tartrique près, cette méthode est la même que celle que nous proposons. Nous n'avons pas eu de difficulté causée par les periodates. C'est d'ailleurs la seule méthode rencontrée qui élimine des periodates éventuels.

Autres opacifiants iodés.

Nous avons appliqué cette méthode, très simple, de dosage de l'iode, aux substances à poids moléculaire modeste utilisées pour l'opacification radiologique. Le Foriod ou tétraiodophénolphtaléine disodique contient 57 % d'iode. Son élimination urinaire est extrêmement faible. Elle a été étudiée par JUNKMANN (51). C'est sur la solution pure diluée que nous avons réalisé les dosages.

<i>Mgr. iode théorique</i>	<i>Mgr. iode trouvé</i>
2,28	2,30
2,28	2,20
1,14	1,20
0,57	0,58

Le Ténébryl ou di-iodo-méthane-sulfonate de mono-éthanol-amine contient 62 % d'iode ; il est employé dans l'urographie intraveineuse et est éliminé par le rein.

<i>Mgr. iode théorique</i>	<i>Mgr. iode trouvé</i>
12,4	13
31	32
12,4	13
6,2	6,05

(49) J. C. DE JONG et J. B. LENSTRA. *Ph. Week.*, **83**, p. 167, 1948 ; *Ph. Act. Helv.*, **26**, pp. 211-214, 1951.

(50) K. BUCHER et H. KASERMANN. *Ph. Act. Helv.*, **26**, p. 215, 1951.

(51) K. JUNKMANN. *Klin. Wschr.* **20**, p. 125, 1941.

CHAPITRE IV

Élimination urinaire quantitative

Parmi les auteurs qui ont étudié l'élimination urinaire de l'acide D.I.P. (CRISMER (52), JUNKMANN (53)...) aucun ne semble avoir attaché d'importance au taux de l'élimination et à ses variations possibles. Ce travail voudrait mettre en lumière ce point. Y a-t-il un taux normal, une élimination type ? Peut-on en plus de la radiographie se servir de l'acide D.I.P. dans un but de diagnostic ou de pronostic ?

ETUDE SUR L'INDIVIDU SAIN

Nous avons fait absorber à des individus sains adultes, des deux sexes, après examens hépatique et rénal négatifs. la dose de 3 grammes d'opacifiant, le matin à jeun (petit déjeuner à volonté une heure après).

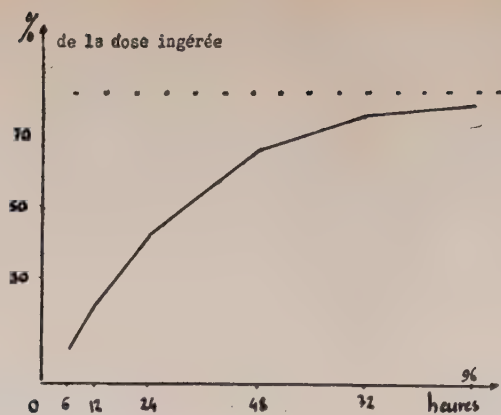
Le tableau ci-dessous réunit les chiffres de ces diverses épreuves.

A chaque heure correspondent deux chiffres : à gauche élimination % de la quantité ingérée ; à droite quantité éliminée en milligrammes entre l'ingestion et l'heure citée.

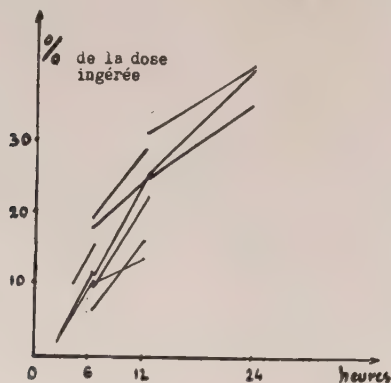
Nous constatons que le début de l'élimination est très inégal (2,30 % chez l'un et 0,06 % chez un autre), signe d'une

(52) CRISMER. *Arch. Int. Ph. et Thér.*, **72**, pp. 148 et 202, 1946.

(53) JUNKMANN. *Klin. Wschr.*, **20**, p. 125, 1941.



Elimination moyenne normale sur 4 jours.



Eliminations normales individuelles sur 24 heures.

Éliminé en											
2 h.		4 h.		6 h.		9 h.		12 h.		24 h.	
% mgr.		% mgr.		% mgr.		% mgr.		% mgr.		% mgr.	
0,30	9	1,29	37	2,59	77						
				19,0	570						
2,23	67	6,10	183	12,09	362	28,0	840	29,82	894		
				11,66	350	23,4	702	25,14	754		
				9,86	296	15,9	477	22,97	689		
2,30	69	6,30	189	10,40	312						
				6,42	192	15,02	450	16,35	490		
1,72	51	7,04	211	10,24	307						
0,08	2	2,34	70	8,68	260						
				10,60	318	13,2	396	14,66	440		
				9,76	293						
				21,30	619			33,30	999	20,4	612
				17,30	519					40,3	1209
										41,3	1239
		1,63	49								
		4,91	167								
0,50	15	1,36	41	2,53	76						
				7,60	228	14,2	426	16,20	486		

vitesse de transit très inégale entre des individus normaux. Nous sommes conduits à admettre que le taux de la 6^e heure constitue un repère : entre 6,42 et 12,09 les différentes éliminations se groupent autour de 10 %. Deux résultats aberrants par défaut et trois par excès laissent entrevoir que des cas apparemment non pathologiques peuvent sortir des cadres que nous assignons à l'homme moyen normal type (9,70 % à la 6^e heure). De la même façon, la moyenne arithmétique nous donne à la 12^e heure : 22,64 %.

ROLE DE L'INTÉGRITÉ RÉNALE

Nous avons étudié ultérieurement l'excrétion par le rein pathologique (néphrite simple, néphrite grave, néphrose lipoïdique).

		<i>Éliminé % de la dose ingérée</i>				
<i>Albumine urinaire</i>		<i>Après 2 h.</i>	<i>4 h.</i>	<i>6 h.</i>	<i>9 h.</i>	<i>13 h.</i>
M. Per...	0,15	2,40	4,91	6,00		
M. n° 9	0,20			7,60	14,20	16,20
M. n° 19	0,42			9,46	15,97	22,97
M. Deff..	6,50			18,30	21,03	27,69

Il apparaît alors que l'atteinte rénale (néphrite ou néphrose) ne ralentit ni n'entrave l'élimination de l'acide D.I.P. Au contraire le taux de 18,30 à la 6^e heure semble difficilement explicable. Faut-il admettre que chez ce malade le circuit entéro-hépatique fonctionnant mal, la surcharge sanguine en acide D.I.P. ait cherché dans le filtre rénal, un émonctoire plus rapide ?

Enfin, il nous a été donné de suivre le devenir de la même dose d'opacifiant chez deux individus néphrectomisés.

L'un d'eux M. E... éliminait 0,15 ‰ d'albumine.

		<i>Entre</i>		
		<i>0 et 6 heures</i>	<i>6 et 9 heures</i>	<i>9 et 12 h.</i>
Elimination				
en milligr.		73,66	57,00	57,5
% dose ingérée		2,45	1,90	1,92
Elimination totale (%)		2,45	4,35	6,27
Elimination normale		9,70		22,64

Chez le second M. K... l'albuminurie était de 2,10 ‰ avec cylindrurie intermittente.

	<i>Entre</i>	
	<i>0 et 6 heures</i>	<i>6 et 24 heures</i>
Elimination		
en milligr.	181,8	363,90
% de la dose ingérée	6,06	12,13
Elimination totale (%)	6,06	18,19
Elimination normale	9,70	35,0

ROLE DE L'INTÉGRITÉ HÉPATIQUE

Avec la prudence que commandaient les réserves faites sur l'emploi de l'acide D.I.P. chez des hépatiques, nous avons entrepris les mêmes expériences sur des malades cirrhotiques.

Ces précautions prises, nous n'avons jamais eu de graves réactions (quelques nausées). Les seuls incidents rencontrés le furent chez des ictériques graves.

CIRRHOSES

N° 17, — M. Gui..., 35 ans. 18 Août 1951.

Néphrite aiguë en 1949, actuellement guérie sans traces.

Cirrhose. Abdomen ballonné sans ascite.

Gros foie et rate perçus.

Protéines totales : 72.

Sérines/Globulines : 1,30.

Mac Lagan : 1,4.

Hanger : + +.

Gros : —.

Test au Phéniodol (54) :

	<i>% éliminé</i>	<i>Débit horaire en mgr./heure</i>
6 h.	17,17	85,85
12 h.	35,25	86,60
24 h.	37,85	47,30

(54) Nous avons donné le nom de « Test au Phéniodol » à l'ensemble des résultats provenant des mesures de l'élimination de l'acide D.I.P. par la voie urinaire.

N^{os} 18 et 18 bis. — M. Si..., 47 ans. Juillet 1951.

Cirrhose datant de 2 ans.

Ponction d'ascite en février 1951. Protéines 16 %.

Ascite actuellement disparue.

Pas d'image à la cholécystographie.

Coefficient de Maillard : 16.

Protéines totales : 69.

Sérines/Globulines : 0,53.

Mac Lagan : 8,8.

Hanger : + + + +.

Gros : +.

Test au Phéniodol :

	% éliminé	Débit horaire
6 h.	10,96	51,9
12 h.	32,00	80,0

Nouvelle épreuve, Septembre 1951.

Après traitement au plasma et amélioration clinique :

Protéines totales : 71.

Sérines/Globulines : 0,61.

Test au Phéniodol :

	% éliminé	Débit horaire
6 h.	7,33	36,6
12 h.	28,60	71,8
24 h.	60,60	75,0

L'épreuve traduit une faible amélioration.

N^o 20. — M. Pol..., 48 ans. 25 Août 1951.

Ascite et œdèmes cirrhotiques chez un tuberculeux bronchopneumonique persévérant dans des excès éthyliques.

Albumine urinaire : 0,10 %.

Foie débordant, légèrement douloureux.

Mac Lagan : 5,3.

Hanger : + + +.

Gros : +.

Test au Phéniodol :

	% éliminé	Débit horaire
6 h.	26	130
12 h.	48,3	120
24 h.	75,5	94

N° 25. — M. Bu..., 77 ans. 1^{er} Septembre 1951.

Ascite en 1949, dite « néoplasique », ponctionnée, réapparue, reponctionnée.

En 1951, on pose le diagnostic d'ascite cirrhotique.

Le foie ne semble pas gros.

Recevait un neptal tous les 3 jours (traitement arrêté avant le test au Phéniodol).

Protéines totales : 55.

Sérines/Globulines : 1,20.

Mac Lagan : 2.

Hanger : +.

Gros : —.

Test au Phéniodol :

	% éliminé	Débit horaire
6 h.	22	109,6
12 h.	39,58	98,80
24 h.	58,32	72,90

CIRRHOSES AVEC OLIGURIE PRONONCÉE

N° 27. — M. Kief..., 58 ans. 5 Novembre 1951.

A 20 ans, a fait un séjour de 3 mois aux colonies.

En 1950, ictère avec écarts thermiques cédant à la pénicillothérapie.

En 1951, ascite importante (9.500 cc. évacués. Protéines : 7,50/‰).

Foie débordant et rate percus.

Traitement au Neptal interrompu 2 jours avant l'épreuve.

Protéines totales : 62.

Sérines/Globulines : 0,69.

Mac Lagan : 8.

Hanger : ++.

Gros : +.

Test d'Hijmans Van Den Berg : 7 unités.

Test au Phéniodol :

	Diurèse en cc.	Phéniodol mgr./litre	% éliminé	Débit
6 h.	210	1.700	11,9	59,5
12 h.	60	1.333	14,5	
24 h.	600	840	*31,3	

N 28. — M. Fang..., 49 ans. 5 Novembre 1951.

Ethylique avouant 3 litres par jour, présente une cirrhose avec subictère des muqueuses, gros foie.

Vésicule très mal imprégnée à la radiographie.

Albuminurie intermittente discrète. Neptal suspendu.

Protéines totales : 72.

Sérines/Globulines : 1,26.

Mac Lagan : 8.

Hanger : + + +.

Gros : +.

Test au Phéniodol :

	<i>Diurèse en cc.</i>	<i>Phéniodol mgr./litre</i>	<i>% éliminé</i>	<i>Débit</i>
6 h.	45	2.500	3,75	
12 h.	100	2.600	12,41	43,33
24 h.	200	1.000	19,07	

N° 31. — M. Cor..., 71 ans. 2 Décembre 1951.

Ascite très récente et rapidement abondante chez un éthylique modeste mais de très longue date.

Mac Lagan : 6,3.

Hanger : + + +.

Gros : + +.

Test au Phéniodol :

	<i>Diurèse en cc.</i>	<i>Phéniodol mgr./litre</i>	<i>% éliminé</i>	<i>Débit</i>
6 h.	120	920	3,68	
12 h.	250	1.600	13,3	41,2
24 h.	200	2.400	29,33	

N° 30. — M. All..., 53 ans. 25 Novembre 1951.

Légèrement subictérique depuis un an.

Depuis Septembre, œdèmes aux membres inférieurs. Ascite.

Hématurie et albuminurie (0,30/‰) transitoires.

Coefficient de Maillard : 9,7.

Protéines totales : 63.

Sérines/Globulines : 0,54.

Mac Lagan : 8,2.

Hanger : + +.

Test d'Hijmans Van Den Berg : 0,6.

Test au Phéniodol :

	<i>Diurèse en cc.</i>	<i>Phéniodol mgr./litre</i>	<i>% éliminé</i>	<i>Débit</i>
6 h.	120	1.760	7,04	
12 h.	600	1.520	34,34	68
24 h.	1.280	720	65,24	

N° 32. — M. Vind..., 67 ans. 7 Décembre 1951.

Ethylique ancien, ballonné, abdomen tendu, légère ascite.

Protéines totales : 70.

Sérines/Globulines : 0,68.

Mac Lagan : 5,1.

Hanger : + + +.

Gros : +.

Test au Phéniodol :

	<i>Diurèse en cc.</i>	<i>Phéniodol mgr./litre</i>	<i>% éliminé</i>	<i>Débit</i>
6 h.	400	1.080	14,40	72
12 h.	0	—	—	
24 h.	1.300	440	33,46	41

PRÉCIRRHOSES

Pour d'autres malades, avouant un éthylysme important, l'atteinte hépatique discrète et surtout les troubles digestifs concomittants ont fait poser le diagnostic de « Précirrhose ».

N° 21. — M. Bal..., 57 ans. 18 Août 1951.

Météorisé et sans ascite notable.

Foie et rate non perçus.

Mac Lagan : 0,7.

Hanger : +.

Gros : —.

Test au Phéniodol :

	<i>éliminé %</i>	<i>Débit</i>
6 h.	8,0	40
12 h.	19,9	49,75
24 h.	25,5	32,0

N° 24. — M. Per..., 38 ans. 1^{er} Septembre 1951.

Intoxication éthylique importante, récente, avec retentissement plus nerveux qu'hépatique.

Foie dur débordant.

Albumine urinaire : 0,10/‰.

Protéines totales : 71.

Sérines/Globulines : 1,73.

Mac Lagan : 0,5.

Hanger : —.

Gros : —.

Test au Phéniodol :

	<i>éliminé %</i>	<i>Débit</i>
6 h.	13	65,3
12 h.	24,6	61,1
24 h.	—	—

N° 35. — M. Rich..., 35 ans.

Ethylique, ancien paludéen.

Gros foie ; subictère conjonctival.

Vésicule lisible à la radioscopie.

Mac Lagan : 2,0.

Hanger : —.

Gros : —.

Test au Phéniodol :

	<i>% éliminé</i>	<i>Débit</i>
6 h.	8,0	40,0
12 h.	16,4	41,0

N° 36. — M. Mich..., 66 ans.

Vieil emphysemateux $\pm$ arythmique, éthylique ancien.

Diagnostic posé de précirrhose.

Protéines totales : 74.

Mac Lagan : 1,7.

Hanger : —.

Gros : —.

Test au Phéniodol :

	<i>éliminé %</i>	<i>Débit</i>
6 h.	12,96	64,8
12 h.	20,24	50,6
24 h.	32,40	40,5

Nous signalons maintenant le cas d'une cirrhose ancienne, traitée avec un apparent succès.

N°s 23 et 26. — M. Fou..., 60 ans. 2 Septembre 1951.

Ascite en régression nette sans ponction.

- Vésicule très mal imprégnée à la cholécystographie.

Protéines totales : 68.

Sérines/Globulines : 1,15.

Mac Lagan : 3,8.

Hanger : +.

Gros : —.

Test au Phéniodol :

	<i>éliminé %</i>	<i>Débit</i>
6 h.	8,0	40
12 h.	20,5	51,3
24 h.	29,14	36,4

Second test, 26 Septembre 1951 :

	<i>éliminé %</i>	<i>Débit</i>
6 h.	10,6	53
12 h.	17	42,5
24 h.	23,8	29,7

Nous avons pratiqué la même épreuve chez deux cirrhotiques graves, sans interrompre leur série de neptal (cf. N° 27 plus haut).

N° 37. — M. Del..., 58 ans. 10 Août 1951.

Ascite en régression.

Oligurie très prononcée.

Protéines totales : 60.

Sérines/Globulines : 0,79.

Mac Lagan : 9,8-8,3 puis 4,8 le 26-8-51.

Hanger : + + +.

Gros : —.

Test au Phéniodol :

	<i>Diurèse en cc.</i>	<i>% éliminé</i>	<i>Phéniodol mgr./litre</i>	<i>Débit</i>
6 h.	0,700	7,48	320	
12 h.	0,830	21,27	768	53,17

N° 38. — M. Err... 20 Août 1951.

Cirrhose avec œdèmes.

Ictère et ascite chez un éthylique (protéines : 9 gr.).

Protéines totales : 68.

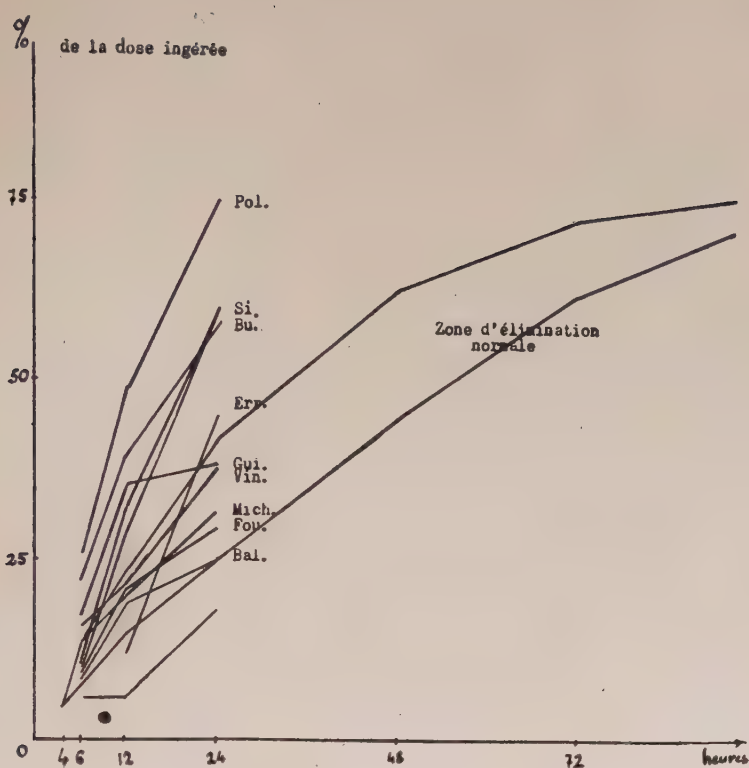
Mac Lagan : 12,6.

Hanger : + +.

Gros : + +.

Test au Phéniodol :

	<i>Diurèse en cc.</i>	<i>% éliminé</i>	<i>Débit</i>
6 h.	0	0	0
12 h.	0,700	12,13	
24 h.	1.750	42,90	53,6



Courbes d'élimination urinaire chez les cirrhotiques et précirrhotiques.

Conclure cette expérimentation sur des cas de cirrhoses est chose ardue car on ne peut tirer de ces 18 observations une perspective générale. Toutefois la première constatation qui s'impose, c'est que tous les malades ont bien supporté leur dose d'opacifiant. Peu de nausées, pas de vomissements, aucun retentissement fâcheux sur l'état général (cf. plus haut : toxicité). Pour tenter une comparaison entre des cas cliniques, nous avons été porté à rechercher un chiffre qui traduise la physionomie de l'élimination. La quantité totale exprimée en milligrammes ne tiendrait pas compte du temps. La teneur par litre d'urines donnerait un résultat variant avec la diurèse. Aussi nous avons préféré prendre comme repère, le débit, soit la quantité en milligrammes

éliminées pendant une heure. Ce chiffre est la moyenne des 6 ou 12 premières heures.

Nous avons trouvé pour des individus normaux :

9,70 % ou 291 mgr. à la 6^e heure, soit un débit de 46,8 mgr./h.
22,64 % ou 679 mgr. à la 12^e heure, soit un débit de 56,6 mgr./h.

En utilisant les chiffres publiés par R. CRISMER (55), on établit la courbe identique des débits moyens dans les 4 premiers jours de l'élimination (courbe V).

Pour les états pathologiques, nous avons dû admettre que dans les cas d'oligurie très marquée, le débit ne traduit plus le retentissement de l'état hépatique sur l'élimination de l'acide D.I.P.. En effet, le métabolisme de l'eau est à ce point perturbé que l'excrétion hydrique est mécaniquement insuffisante à entraîner le contrastant hors du sang. A ce moment, le taux urinaire devient très important, il semble plafonner (1520 et 1760 mgr./litre) et une diurèse normale de 2 litres en 24 heures par exemple, laverait entièrement l'organisme du médicament.

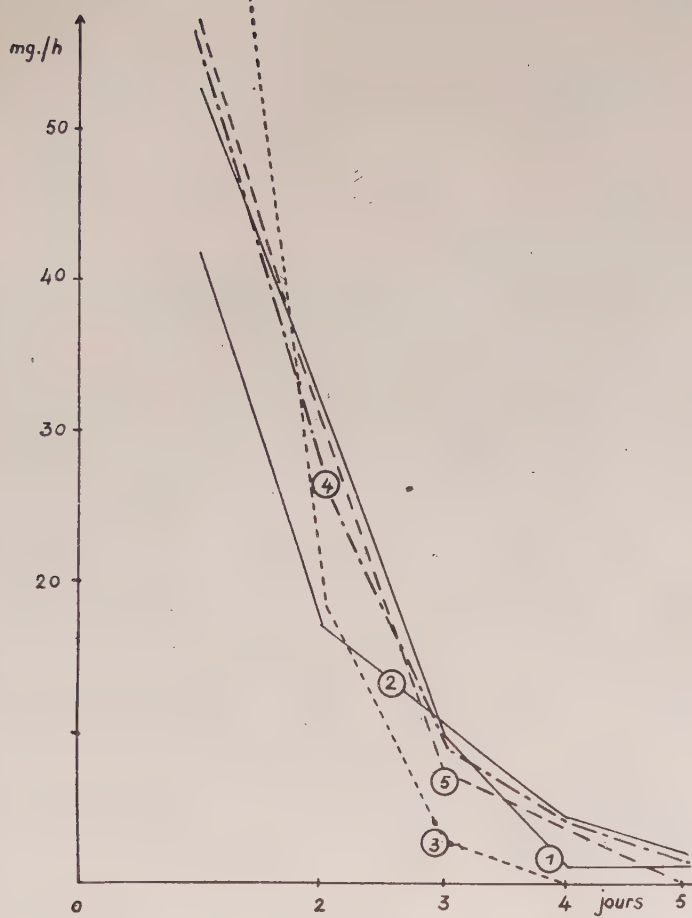
Mais ce sont justement des malades qui n'évacuent que 400 à 500 cc. par jour. Le débit que nous avons cru suffisant pour chiffrer le degré de l'atteinte en est encore incapable. Nous dirons toutefois que dans les cirrhoses sans oligurie le débit en milligrammes par heure entre la 6^e et la 12^e heure qui suivent l'ingestion du contrastant est un repère sûr. Dans les cas de forte oligurie (en-dessous de 800 cc. par 24 heures) la concentration doit seule intervenir. Pour rétablir un chiffre de débit correspondant il serait possible de prendre comme base le débit urinaire arbitraire de 50 cc. à l'heure et d'en déduire le débit correspondant d'acide D.I.P.

Parmi les cirrhoses sans oligurie, cinq sur cinq présentent des chiffres de débit nettement supérieurs à la normale (56,6 à la 12^e heure) :

86,6 — 80,0 — 71,8 — 120 — 98,8.

(55) R. CRISMER, *Arch. Intern. Ph. et Thér.*, **72**, p. 202, 1946.

Y



Débit urinaire sur 5 individus pendant 5 jours.

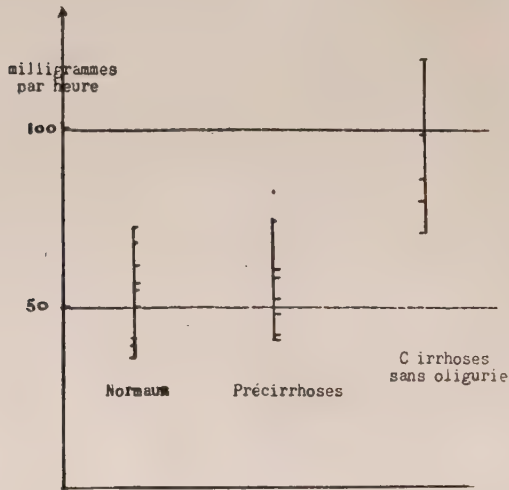
Parmi les cirrhoses avec oligurie, cinq sur cinq ont des chiffres de concentration par litre d'urines supérieur à la normale (moins de 1.000) :

1.700 — 2.600 — 2.400 — 1.760 — 1.080.

Enfin, six précirrhoses ou « post-cirrhoses » ont donné des résultats ininterprétables parce que restant dans les limites de la normale :

49,7 — 57,7 — 40,0 — 50,6 — 51,3 — 42,0

VI



Débit horaire moyen comparé pour diverses observations citées, pendant les 12 premières heures.

Sur le tableau ci-dessus (VI) on pourra comparer les valeurs des débits.

CHAPITRE V

Etude cinétique de l'élimination

En face de la difficulté que l'on rencontre pour définir les doses toxiques, doses léthales, doses minima mortelles, en face de la grande quantité d'expériences biologiques nécessitées par ces définitions (animaux sélectionnés, très nombreux, entretenus à un régime uniforme contrôlé, soustraits aux influences extérieures physiologiquement actives) on a cherché à étudier la valeur toxicologique des substances et leurs possibilités d'élimination, de rétention et d'accumulation avec des données plus simples.

Ainsi l'étude du transit et de l'élimination quantitative d'une substance peut-elle définir par sa rapidité ou sa lenteur, une tendance à s'évacuer ou à se stocker, c'est-à-dire une innocuité ou une toxicité.

En effet, la vitesse avec laquelle l'organisme normal est capable d'éliminer un produit influe directement sur les doses à administrer pour obtenir un effet donné pendant un temps fixé. Inversement une prise, même minime, inconsidérément renouvelée sur un individu hors d'état de l'éliminer entraînera rapidement une surcharge avec des risques de désordre, fonction de la tolérance à ce corps introduit.

Lorsqu'un corps est toxique en lui-même et à une dose convenue, vis-à-vis d'un individu donné, il pourra être plus toxique à dose moindre si son élimination était ralentie.

Le temps au bout duquel l'animal en expérience a éliminé la moitié de ce qui doit être éliminé en totalité par une même voie, prend une importance de constante toxicologique. L'étude repose sur l'élimination par une seule voie, urinaire ou fécale le plus souvent. Dans un cas simple le corps ne fait que traverser l'organisme sans être fixé sur un tissu électif et le « poison » apparaît dans les urines (ou les fèces) plus ou moins rapidement suivant le mode d'introduction. Le taux de l'élimination est régulièrement décroissant, selon une progression approximativement géométrique. Si le poison est stocké à un niveau donné, l'élimination est fonction de la quantité non bloquée et elle s'augmente progressivement de la fraction rétrocedée par l'organe stockeur.

Ces données vagues, fausses parce que non mathématiques peuvent être mises en équation et les travaux du Professeur LAPP et de ses élèves ont tenté d'élucider ce problème complexe vis-à-vis de diverses substances (arsénicaux et tétraïode...). Le professeur de Chimie analytique et Physique appliquée de la Faculté de Strasbourg a publié une série d'études très précises sur la cinétique d'élimination des drogues. Nous lui empruntons ces phrases (56) :

« L'élimination d'une substance non retenue, non stockée, se présente sous la forme d'une courbe décroissante d'allure exponentielle. S'il s'agit d'un rein, par exemple, parfaitement sain et perméable, fonctionnant comme un filtre, la courbe représentant la manière dont une substance donnée uniformément répartie dans le torrent circulatoire, s'élimine sans rétention, la durée et l'allure générale de cette élimination sont simplement en rapport avec ce fait que l'irrigation rénale n'est qu'une petite partie du torrent circulatoire : ceci peut être facilement soumis au calcul...

« Per os, une absorption lente peut précéder l'élimination assez rapide. Si l'absorption suit, elle aussi, une loi exponentielle l'élimination sans stockage doit débiter aussitôt et le débit se produira selon la différence des deux

(56) Ch. LAPP, *Ann. Pharm. Franç.*, **6**, N° 3, p. 151, 1948.

exponentielles : l'élimination procède donc de deux exponentielles fonctions l'une de l'autre. Aussitôt qu'un délai se manifeste entre l'introduction et l'élimination du produit, la courbe prend l'allure selon les modes de représentation graphique, d'une sorte de S à début plus ou moins retardé ou bien celle d'une courbe en cloche asymétrique.

« Parmi les très nombreux problèmes qui se posent dans la cinétique d'élimination, l'un des plus urgents et des plus importants est de déterminer le temps d'*Hémikrèse* et la *Protorrhée* d'un médicament administré par dose thérapeutique à un individu sain ».

« Le temps d'hémikrèse est le temps que met l'organisme à éliminer non pas la moitié de la dose absorbée mais la moitié du « poison » susceptible d'être évacué par un émonctoire donné. »

« La protorrhée est le débit initial que l'on peut exprimer en microgrammes par heure durant la première heure si la courbe d'élimination est une exponentielle simple. »

Avant d'appliquer ces données et de calculer ces constantes toxicologiques de l'élimination du médicament qui nous intéresse il nous a semblé nécessaire de considérer le transit détaillé et le débit du D.I.P. dans les différents organes où il est appelé à passer.

TRANSIT DU D. I. P.

Sur un apport initial massif, le bol alimentaire transporte progressivement vers l'intestin la totalité de la dose. Dès ce moment la filtration par la muqueuse intestinale commence qui tend à vider l'intestin de la substance. Une faible proportion toutefois est entraînée par le bol fécal. On notera en passant que le séjour gastrique n'a pu que précipiter l'acide insoluble en ce milieu sans altérer la molécule. L'élimination fécale représente-t-elle le surplus d'un seuil d'absorption ou un taux constant fonction du débit intestinal ? Dans la première face de l'alternative,

l'élimination doit être massive, totale, donc terminée après 15 ou 20 heures. Or elle est maxima à 24 heures et non négligeable à 48 heures. On admettra donc (1^{re} hypothèse) que, comme une filtration rénale, l'absorption intestinale est une fonction simple de la concentration en D.I.P. du bol alimentaire au niveau du grêle.

On définira le débit comme la quantité de produit qui passe dans un organe donné pendant un temps unité. Le débit est proportionnel à la concentration et à la vitesse du transit en supposant la masse constante. Dans le circuit envisagé (gastro-entéro-hémo-rénal) l'apparition de D.I.P. qui n'est ni laxatif ni vasomoteur ni diurétique n'entraîne pas de modification du transit, donc :

$$\text{Débit} = k. \text{Concentration.}$$

Débit intestinal.

Il nous restera toujours inconnu car il semble bien impossible d'y pratiquer des prises d'essai sans préjudice grave même chez l'animal d'expérience, à plus forte raison chez l'homme.

Le débit fécal nous est connu (en particulier par les bilans de CRISMER) (57). Le débit sanguin ne l'est pas ; il serait d'ailleurs très difficile de l'évaluer. En effet, si la détermination du taux d'iodémie est réalisable (sinon simple et rapide) la quantité de sang véhiculé dans le système porte, différent du volume sanguin total, est d'une approximation délicate. Mais de même que le taux rénal pourrait (voir débit rénal) être une fonction simple du taux sanguin, de même le taux sanguin et le taux fécal seraient des fonctions complémentaires d'une même variante, le taux intestinal.

A tout instant en effet, filtration intestinale = quantité de D.I.P. intestinal moins quantité éliminée par les fèces.

Débit rénal.

Nous avons déjà suggéré l'hypothèse selon laquelle le taux rénal serait une fonction simple du taux sanguin. En

(57) R. CRISMER, *Arch. Intern. Ph. et Ther.*, **72**, p. 202, 1946.

effet, il n'apparaît pas que le rein admette un seuil pour le D.I.P. Les faibles éliminations des 3^e et 4^e jours montrent, au contraire que si peu qu'il en reste dans l'organisme, le rein continue à l'éliminer. Y a-t-il plus qu'une filtration et les tubuli excrètent-ils aussi une quantité supplémentaire de D.I.P. ? C'est peu probable car les expériences poursuivies sur des sujets souffrant de néphrite et de néphrose ne montrent pas de diminution de l'élimination.

Débit sanguin.

Le débit sanguin serait donc dans un rapport simple avec le débit urinaire, et, bouclant le cycle, le débit sanguin serait aussi fonction simple du débit intestinal qui lui donne naissance.

Débit horaire fécal	en 6 h.	12 h.	24 h.	48 h.	72 h.	96 h.
	0,33	0,33	0,50	0,25	0,08	0,04
Moyenne :	0,41			0,25	0,08	0,04
On en tirerait le débit intestinal proportionnel			x.0,41	x.0,25	x.0,08	x.0,04
et le débit sanguin également proportionnel au taux intestinal			x.0,41	x.0,25	x.0,08	x.0,04
Débit horaire urinaire			1,73	1,08	0,29	0,075
On en tirerait le débit sanguin proportionnel			y.1,73	y.1,08	y.0,29	y.0,075

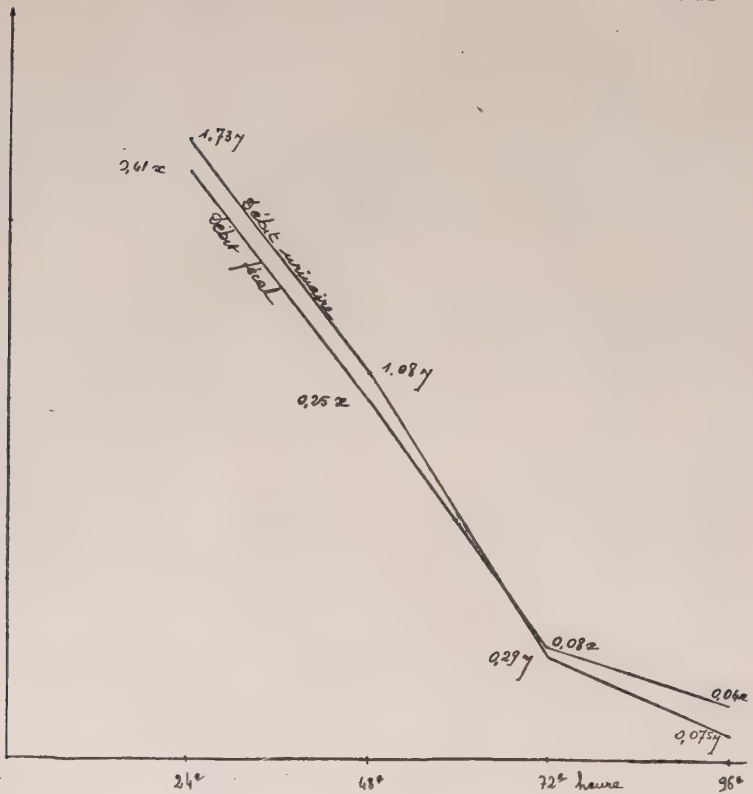
En reportant ces points sur un graphique on verra que si les deux valeurs ne sont pas superposées elles admettent des courbes sensiblement parallèles ce qui semble bien laisser à notre hypothèse une certaine valeur (VII).

Débit biliaire.

Il échappe plus encore à nos recherches, bien que la bile soit d'un accès assez facile et d'une analyse plus aisée que celle du sang. Si la concentration peut être connue, l'écoulement en est irrégulier, même chez l'homme

normal. De plus le foie tient lieu pour l'acide D.I.P. d'un filtre plus ou moins imparfait ; et l'intégrité de la cellule hépatique joue un grand rôle dans cette filtration. Quantité de bile, rythme de sécrétion, libre écoulement ou blocage

VII



du cholédoque d'une part, et d'autre part proportion de stockage hépatique (directement lié à l'état de la cellule hépatique) : telles sont les multiples inconnues qui viennent compliquer le rapport entre le taux biliaire et le taux sanguin.

ÉTUDE CINÉTIQUE DU DÉBIT

d'après les travaux du Professeur LAPP (58), (59).

Soit une élimination moyenne relevée parmi les chiffres de notre recherche (cf. p. 49) :

6,10 %	9,70 %	22,60 %	40,00 %	de la dose ingérée
en 4 h.	6 h.	12 h.	24 h.	

La courbe qui représente cette variation monte franchement, après un certain délai inévitable et dû à l'administration par voie orale. Le stockage hépatique ne constitue pas à proprement parler une barrière, mais impose seulement un retard ; car un équilibre s'établit rapidement entre la quantité bloquée et la quantité cédée. Aussi, bien que résultant d'une différence d'exponentielles, la courbe est rapidement simple et nous pouvons l'interpréter comme celle d'un produit banal.

Elle admet pour formule :

$$Q = Q_{\infty} (1 - e^{-\lambda t})$$

Q quantité éliminée au temps t (en heures).

Q_{∞} quantité totale éliminée à la fin de l'expérience.

λ décrement logarithmique de la fonction.

On en déduit ensuite le temps d'hémikrèse et la protorrhée.

Pour cela, on détermine d'abord Q_{∞} ou 80 % environ de la dose ingérée, puis, en milligrammes Q , et enfin

(58) Ch. LAPP. *Protocole expérimental* (édition spéciale de l'auteur) que le Professeur LAPP a eu l'amabilité de nous adresser.

(59) Ch. LAPP et J. SPIESER. *Ann. Pharm. Franç.*, **8**, n° 12, p. 803, 1950.

$Q_{\infty} - Q$ et le logarithme de cette valeur. On porte sur des coordonnées les chiffres de ces logarithmes par rapport au temps et la courbe obtenue est très voisine d'une droite.

Le Professeur LAPP donne ensuite les formules qui permettent de calculer les valeurs de λ et de l'hémikrèse. Le décrement λ est le quotient de la différence entre deux valeurs de la courbe logarithmique, par le nombre d'heures qui séparent les positions de ces valeurs. L'hémikrèse est

donnée par la fraction $\frac{0,30}{\text{décrement}}$.

En effet :

$$\lambda = \frac{\log E_2 - \log E_1}{t_2 - t_1}.$$

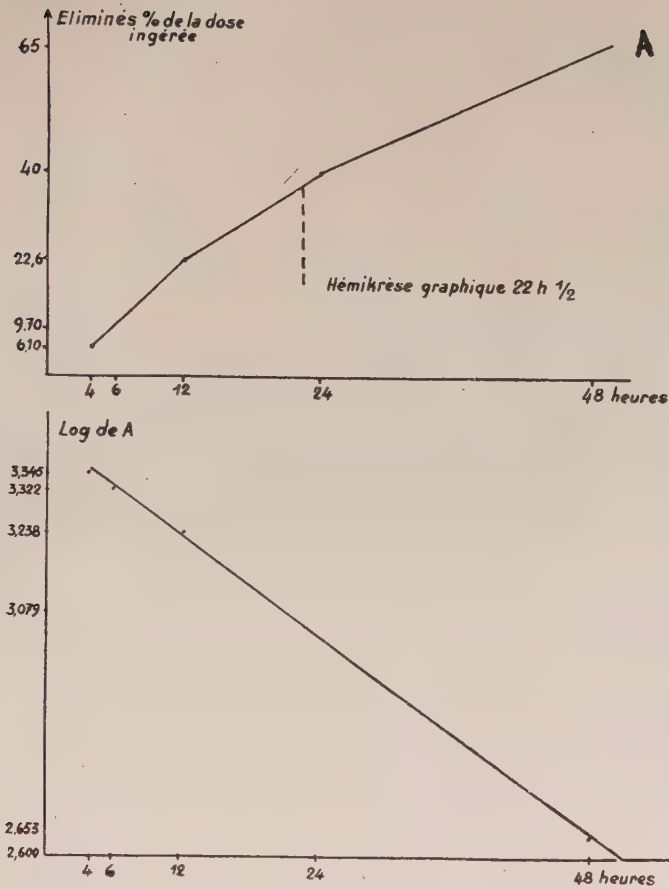
E_1 et E_2 représentent ce qui reste à éliminer aux temps t_1 et t_2 . Si l'on prend arbitrairement $t_1 = H$ et $t_2 = 0$ (l'origine), le numérateur de la fraction devient : log élimination totale — log demi-élimination, et la fraction :

$$\lambda = \frac{\log E - \log E/2}{H} = \frac{0,30}{H}.$$

Nous pouvons donc déduire mathématiquement le temps d'hémikrèse et la protorrhée.

Connaissant quelques points de la courbe, à condition qu'ils soient très rigoureux, on peut obtenir tous les éléments constitutifs de l'élimination. On peut aussi tracer la courbe exacte de telle ou telle expérience et en déduire des conclusions très intéressantes.

Elimination moyenne normale cf. p. 49.



Courbe A

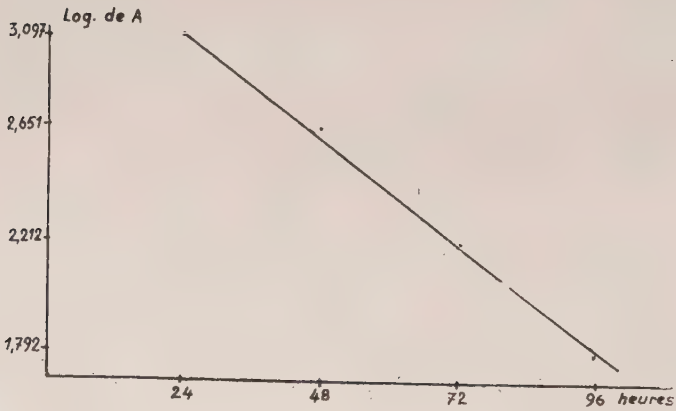
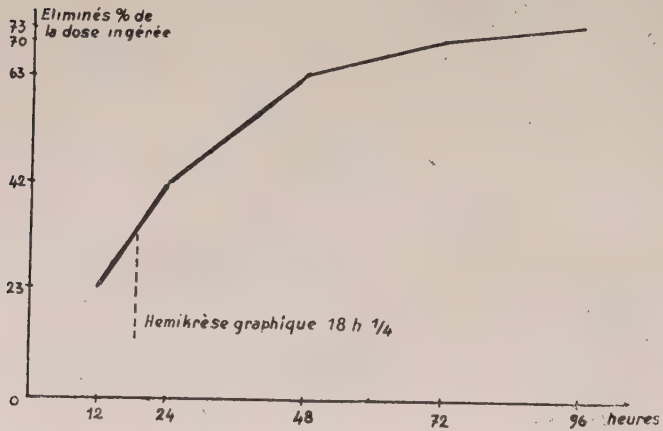
$$\lambda = 0,0134$$

$$H = 22 \text{ heures}$$

$$\pi = 72 \gamma/\text{heure}$$

Graphiquement, l'hémikrèse
était de 22 h. 1/2 environ

Elimination d'après des résultats publiés par R. CRISMER.



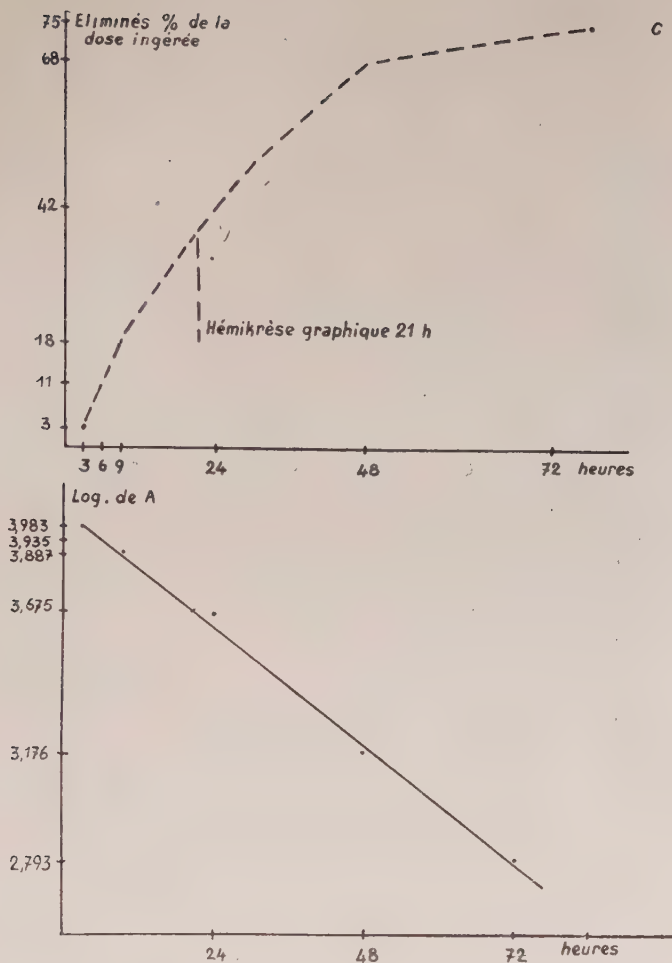
Courbe B

$$\lambda = 0,0186$$

$$H = 16 \text{ heures}$$

$$\pi = 100 \text{ } \gamma/\text{heure}$$

Graphiquement, l'hémikrèse
était de 18 h 1/4. environ

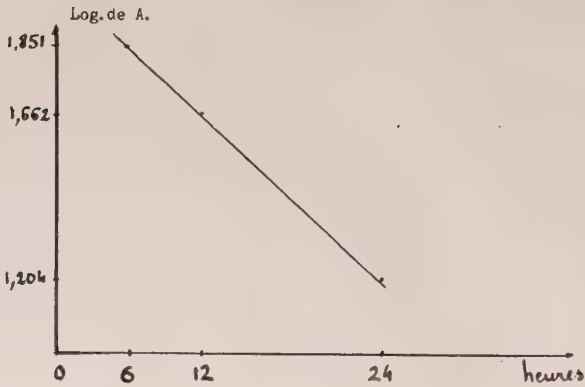
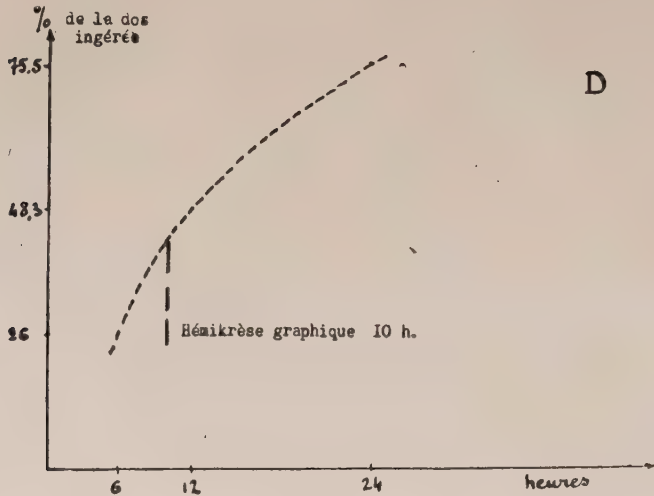


Courbe C

$\lambda = 0.0179$
 $H = 17$ heures

Graphiquement, l'hémikrèse
 était de 21 heures

Élimination d'une cirrhose confirmée. Obs. N° 20, cf. p. 51.



Courbe D

$\lambda = 0.0248$
H = 12 heures.

Graphiquement, l'hémikrèse
est de 10 heures

En définitive on est frappé par la similitude des résultats obtenus par la simple représentation graphique et le calcul logarithmique. Et lorsque l'on voit une divergence entre deux chiffres, un raisonnement simple permet de l'expliquer. Le début de l'élimination est-il retardé par un stockage plus important, l'hémikrèse théorique est plus brève que celle que montre le graphique ? En effet, elle est

calculée sur l'équation de la courbe dans sa totalité. Dans le cas contraire lorsque le stockage est réduit l'hémikrèse théorique est en retard sur la même valeur graphique. C'est bien ce qu'on obtient dans le cas de l'élimination d'un individu cirrhotique chez lequel le débit s'élève à 120 mgr. par heure pour les 12 premières heures (D).

Parmi les expériences faites avec des malades ayant une atteinte sérieuse transitoire ou acquise, de la cellule hépatique, nous relevons les chiffres de débit maximum, pour les 12 premières heures de 80 ; 86,9 ; 98,8 ; 120,5 dans des cirrhoses (136 dans une hépatite). Il faut admettre qu'avec un foie « bloqué » le débit devient supérieur à 140 (136 à priori). Soit une élimination extrême : en 12 heures, 1680 mgr. ou 56 % de la dose ingérée sont éliminés. L'hémikrèse graphique est de 9 h. : soit un décrement de 0,0333. On peut alors par la courbe déduire les chiffres de l'élimination : 12 h. 56 %, 24 h. 76 %, 48 h. 87 %. L'élimination urinaire est plus rapide ; mais l'évacuation fécale reste lente ; aussi l'urine arrive à excréter 90 % et plus de la dose ingérée. Dans le cas extrême où 100 % seraient éliminés par le rein, les chiffres deviendraient : en 6 h. 30,3 %, en 12 h. 56 %, en 24 h. 82,5 %, en 48 h. 97,2 %. Cette courbe ne peut être atteinte mais elle chiffre la limite de ces variations.

En réalité l'expérience avait montré des valeurs de : 6 h. 27,7 %, 12 h. 54,7 %, 24 h. 88,7 % et n'avait pas été poursuivie jusqu'à la 48^e heure.

On lira donc sur ce graphique (E) les courbes de l'élimination normale et de la limite supérieure de variation de ces valeurs. Entre les deux graphiques se situe une surface qui représente la portion de contrastant dissimulé à ce moment au processus évacuateur : le stockage hépatique.

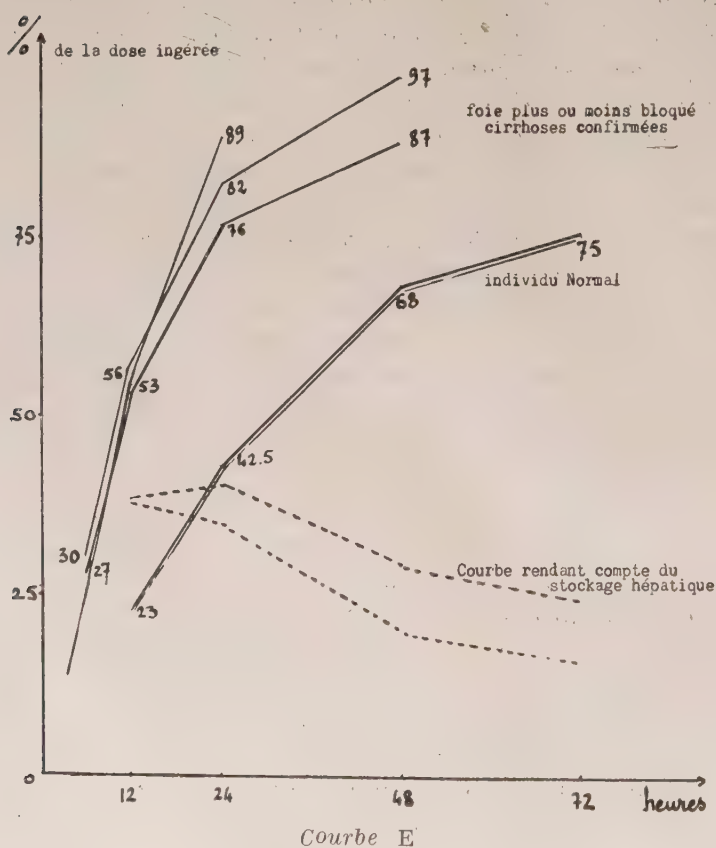
Elimination normale signifie stockage maximum et se traduit radiologiquement par une bonne visibilité de la vésicule imprégnée. Le stockage est maximum sur la représentation graphique entre la 10^e et la 15^e heure, c'est-à-dire au moment classique de l'examen radiologique.

Nous avons essayé de montrer que l'élimination urinaire traduisait les variations du mouvement de l'acide D.I.P. dans l'organisme. Nous avons émis l'hypothèse suivante : l'augmentation de l'élimination urinaire et sa rapi-

dité viennent d'une surcharge sanguine en contrastant ; ce fait découle d'une première cause : l'augmentation du taux sanguin qui provient de la non-filtration hépatique, et celle-ci d'une altération de la cellule du foie. Nous avons groupé les raisons qui militent en faveur de l'hypothèse proposée :

1^{re} raison : La vésicule ne contient pas ou pas assez de substance pour apparaître à la radiographie.

E



2^e raison : Le sang reste chargé en acide D.I.P. et force le rein à en excréter plus que normalement.

3^e raison : Les valeurs mathématiques de l'hémikrèse et de la protorrhée sont modifiées dans le sens d'une diminution du stockage hépatique et parfois vers la suppression de celui-ci.

CHAPITRE VI

Discussion

HÉMIKRÈSE ET PROTORRHÉE

Nous avons appliqué, après en avoir rappelé le fondement et le calcul, les équations de la cinétique d'élimination des drogues établies par le Professeur LAPP.

Ces chiffres nous ont permis d'établir les courbes calculées d'élimination connaissant les points significatifs de cette élimination. Avant même la publication d'une simplification du calcul (60), nous avons pris l'habitude de baser notre courbe sur 4 points. LAPP et coll. simplifient encore en donnant 3 valeurs de repère et en construisant ainsi un graphique dont l'équation est assez précise pour éclairer les données cliniques.

La première valeur expérimentale obtenue est λ le décrement logarithmique. C'est le rapport d'une variation de l'élimination en fonction du temps. Elle s'exprime par le quotient de la différence des valeurs logarithmiques de deux éliminations par la différence des temps d'éliminations correspondantes, comptés à partir de la même origine.

$$\lambda = \frac{\log \text{ de } (Q^\infty - Q_{t1}) - \log \text{ de } (Q^\infty - Q_{t2})}{t1 - t2}$$

Q^∞ = quantité totale éliminable par la voie urinaire.

Q_{t1} = quantité éliminée au bout du temps $t1$.

Q_{t2} = quantité éliminée au bout du temps $t2$.

$t1$ et $t2$ sont exprimés en heures comptées à partir de la même origine.

(60) LAPP et LAPP. — *Ann. Pharm. Franç.*, **10**, N° 2, p. 88, 1952.

A lui seul le décrement caractérise la représentation graphique de l'excrétion. Il tient d'ailleurs plus compte de la quantité encore retenue que de la quantité qui a déjà été évacuée. Sa détermination permet de retrouver la courbe entière de l'élimination dans certains cas simples. C'est la valeur clef du système.

Pour le phéniodol et pour un individu normal, elle est voisine de 0,0165.

La protorrhée, dans notre étude, n'a pas montré d'intérêt ; en effet il ne s'élimine pratiquement rien dans la première heure ; le transit, nous l'avons montré, est accidenté et bien qu'il n'y ait pas stockage par le foie mais extraction (rotation en circuit fermé entérohépatique avec fuite rénale) ; il se produit un retard, un temps perdu dans l'écoulement. La courbe d'élimination prend son origine entre 30 minutes et 90 minutes.

Par contre l'hémikrèse H nous a paru intéressante ; elle est naturellement fonction du débit. Elle marque le temps au bout duquel la moitié de la quantité éliminable par une seule voie (rénale) a été excrétée.

Pour le phéniodol et dans la plupart des cas normaux, l'hémikrèse se situe autour de 18 heures.

Mathématiquement, H dépend de λ . Elle se déduit selon la formule de LAPP : $H = \frac{0,30}{\lambda}$. Et si le décrement conduit

plus rapidement à l'équation de la courbe, il est toutefois, à cause de son abstraction, moins frappant que l'hémikrèse exprimée en heures.

Reconnaissant à ces chiffres leur intérêt pour trouver une solution mathématique aux inconnues de la courbe, nous sommes obligé de dénoncer leur inconstance. Ce ne sont pas là des « constantes toxicologiques ».

Pour des cas normaux, des écarts d'hémikrèse de 4 heures sont courants, soit 20 %. Chez les hépatiques et les cirrhotiques, un écart avec abaissement de 50 % et plus est apparu, au cours de notre travail. Le transit très complexe est l'une des causes principales de cet échec : la rapidité du cheminement du bol digestif, l'absorption intestinale, l'état du foie et de la circulation, l'état du rein sont

autant d'inconnues s'intercalant dans ce circuit. C'est là l'objection généralement présentée lorsqu'on veut soumettre un phénomène biologique toujours complexe, à une loi mathématique. Lors d'une discussion des méthodes de calcul d'élimination présentées par le Professeur LAPP, M. PICON avait fort justement développé cette critique et montré qu'en présence d'un grand nombre d'inconnues pouvant varier en même temps, le problème était trop complexe pour être réduit à une équation simple. Ces variations sont les très nombreuses exceptions que doit souffrir la loi énoncée. Il n'en reste pas moins vrai que tous les résultats théoriques donnent des renseignements précieux à la clinique et que même une différence notable a son utilité, puisqu'elle ne peut qu'attirer l'attention sur un point anormal du circuit. Comme nous l'avons vu plus haut, l'augmentation de la vitesse d'élimination entraîne non seulement la diminution de l'hémikrèse calculée, mais aussi une diminution plus grande de l'hémikrèse expérimentale (et inversement).

Hémikrèse calculée	12 heures
Hémikrèse expérimentale	10 heures

Observation N° 20.

L'hémikrèse représente le temps nécessaire pour éliminer par une seule voie une quantité de « poison » dont le double a été introduit dans l'organisme. On ne peut manquer d'être frappé par la parenté de raisonnement entre hémikrèse et chronaxie. Dans le cours de l'excrétion, on pourrait adopter comme repère le temps de demi-élimination et dans ces conditions, la rhéobase serait assimilée à la moitié de la dose à éliminer et la chronaxie prendrait la valeur de l'hémikrèse.

Mais ce temps de demi-élimination rappelle aussi les données sur la dégradation des éléments radioactifs, où l'on attache une importance spéciale, dans la durée de vie, à ce temps de demi-perte d'énergie.

TEST AU PHÉNIODOL. — DISCUSSION

Nous rappelons que nous avons donné le nom de « test au Phéniodol » à l'ensemble des résultats provenant des mesures de l'élimination de l'acide D.I.P. par la voie urinaire (quantité éliminée en 6 h., 12 h. et 24 h., exprimée en % de la dose ingérée, et débit moyen horaire pendant ces mêmes laps de temps exprimé en milligrammes d'acide D.I.P.).

Cette épreuve est facile à mettre en œuvre, d'autant plus qu'elle se pratique couplée avec un examen radiologique. Les deux résultats venant d'ailleurs se contrôler l'un l'autre.

La vésicule est visible normalement (ou presque) : l'élimination n'est pas modifiée. La vésicule est « exclue » : le débit de phéniodol est augmenté. Mais alors que la radiographie se borne à ignorer la vésicule des cirrhotiques dans une forte proportion des cas, l'analyse chimique permet de chiffrer une élimination anormalement élevée.

Alors que les tests hépatiques classiques (Mac LAGAN, GROS, HANGER...) tentent de refléter sans grande précision l'état de la cellule hépatique, par l'étude du déséquilibre protéique du sérum (globulines en particulier), le « test au phéniodol » chiffre en fait l'inaptitude du foie à accepter l'acide D.I.P. amené à lui par la circulation porte. En un certain sens, il reflète la perte du pouvoir antitoxique du foie (ou son altération), au cours de la maladie cirrhotique (tout au moins vis-à-vis de certaines substances hépatotropes comme ce contrastant iodé). La cellule hépatique ne peut plus filtrer et bloquer une matière étrangère : et c'est ceci que traduit le chiffre expérimental que nous obtenons.

Mais ce test d'hyperexcrétion urinaire de l'acide D.I.P. n'est pas un test d'alerte, il ne peut pas servir de diagnostic précoce. Lorsque le clinicien lit dans le contexte pathologique le diagnostic de « précirrhose », l'analyse ne montre pas de chiffre sortant de la normale. Comme dans les autres tests la suppléance joue très longtemps. Dans les cas

que nous avons étudiés, le Thymol-test et le test de GROS obéissaient à la même inertie :

Test au Phéniodol	normal	normal	normal	normal
Unités MAC LAGAN	2.00	0.70	0.50	1.70
Test de GROS	négatif	négatif	négatif	négatif

Lorsque l'évolution clinique suit une voie favorable, on voit lentement, évoluer ensemble le rapport sérines/globulines, le thymol test et le test au phéniodiol (observations 18 et 18 bis, 23 et 26).

CONCLUSIONS

Nous avons repris l'étude de l'élimination urinaire de l'acide α phényl β (diiodo 3,5, hydroxy 4, phényl) propionique (acide D.I.P. appellation commune : phéniodol) utilisé couramment après absorption per os, pour la radiographie des voies biliaires.

1. Nous avons montré une cause d'erreur dans la recherche de l'albumine urinaire, due à la précipitation de l'opacifiant en milieu acide. Nous avons précisé les conditions de cette précipitation dans l'urine normale et dans l'urine albumineuse.

2. Nous apportons une méthode simple de dosage rapide permettant de suivre quantitativement l'élimination du contrastant iodé. Par minéralisation sulfo-permanganique l'iode organique est transformé en iodate. L'addition d'un excès d'iodure en milieu acide amène une libération d'iode qui est titré par l'hyposulfite de sodium. Cette méthode dans le cas de l'acide D.I.P. nous donne des résultats constants.

3. Chez l'homme normal, l'élimination urinaire de l'acide D.I.P. commence entre 30 minutes et 2 heures. Elle se poursuit pendant 5 jours environ et atteint 80 % de la dose ingérée ; sa représentation graphique est semblable chez les différents individus normaux. Le débit est habituellement de 50 milligrammes par heure pendant les 12 premières heures.

Chez les cirrhotiques, on trouve une augmentation de la vitesse et du taux de l'excrétion. Le débit peut atteindre

78, 80, 98 et même 120 milligrammes par heure. La radiographie ne révèle chez eux aucune image vésiculaire.

4. Comparée à d'autres tests de la fonction hépatique dans la cirrhose (globulines du sérum, thymol test, test de HANGER, etc.), la détermination du taux urinaire de l'acide D.I.P. excrété montre avec eux une assez nette concordance. Si elle constitue une épreuve plus spécifique de traversée, elle n'est ni plus sensible ni plus précoce que les tests classiques.

5. Appliquant la théorie cinétique de l'élimination des drogues du Professeur LAPP, nous avons constaté une relation satisfaisante entre les valeurs de l'hémikrèse graphique et de l'hémikrèse mathématique. Les écarts peuvent s'expliquer par la complexité du transit du produit utilisé. La détermination des coefficients pharmacologiques d'élimination semble intéressante pour suivre l'excrétion par voie urinaire de l'acide D.I.P., mais ces chiffres ne peuvent toutefois pas être considérés comme de véritables constantes du produit.

Le Doyen,
H. HERMANN

Le Président de la Thèse,
A. BADINAND.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 17 Mars 1953.

Pour le Recteur et par Délégation,
LE VICE-PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
M. NICOLAS.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBOT et COLL. — Un instantané hépatique simple. *Sem. Hôp. Paris*, 26, p. 2213, 1950.
- BADINAND et GARNIER-MOIROUX. — Une nouvelle cause d'erreur dans la recherche de l'albumine urinaire. *Soc. Pharm. Lyon*, 22 Mars 1950 et 26 avril 1950. — *Lyon Pharmaceutique*, 1950, N° 10.
- Contribution à l'élimination de l'acide D.I.P. *Réunion des Sociétés de pharmacie du Sud et Sud-Est de la France*, 16 Mai 1952. — *Bull. Soc. Pharm. Marseille*, Déc. 1952, p. 61.
- BAUMANN et METZGER. — The determination of iodine in blood foods and urines. *J. Biol. Chem.*, 98, p. 405, 1932.
- BAUBIGNY et CHAVANNE. — Chimie quantitative appliquée. G. FOUILLOUZE, p. 417, 1951.
- BERNIER et PERON. — Dosage précis de petites quantités d'iodures seuls ou en présence de différents corps. *J.P.C.*, 3, p. 242, 1911.
- Dosage de petites quantités d'iode dans les liquides de l'organisme. *J.P.C.*, 4, p. 151, 1911.
- BERTRAND. — Dosage de l'iode organique. Technique citée par G. LAROCHE dans *Techniques de laboratoire*, p. 292.
- BUCHER et KASERMANN. — Uber die Jodbestimmung in organischen arzneistoffen. *Ph. Act. Helv.*, 26, p. 211, 1951.
- CHERAMY. — Technique de l'épreuve de Trémollières. *Thèse de Pharmacie*. FOURNIER, Lyon, 1942.
- CHIRAY et CUNY. — Dosage de la tétraiodophénolphtaléine dans le liquide duodénal. *J.P.C.*, 25, n° 8, p. 123, 1931.
- Commission Internationale des Spécialités*. — Technique citée dans Chimie qualitative et quantitative appliquée. G. FOUILLOUZE, tome I, p. 415, 1951,
- CRISMER. — Contribution à l'étude pharmacodynamique de l'acide D.I.P. *Arch. Intern. Pharm. et Ther.*, 72, p. 202, 1946.
- Dosage de l'iode dans les liquides de l'organisme. *Les diagnostics biologiques* N. FIESSINGER, p. 814, 1949.
- *Comptes-rendus de la Société Belge de Biologie*, 14 Juillet 1945; 29 Septembre 1945 ; 24 Novembre 1945 ; 25 Mai 1946 ; 13 Juillet 1946.
- *Journ. Electro.-Radiol.*, 1947.

- DELTOUR et MICHEL. — Microdosage de l'iode et du brôme dans les corps organiques. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 31, pp. 943 et 1125, 1949.
- DORHN et DIEDRICH. — Ein neues Röntgenkontrastmittel der gallenblase. *Dtsch. Med. Wschr.*, 66, p. 1133, 1940.
- DREVOX, MARTIN-BARBAZ et CLARARD. — Note technique. *Lyon Pharmaceutique*, N° 10, 1950. — *Soc. Pharm. Lyon*, 24 Mai 1950.
- FABRE et PENEAU. — Sur le dosage de l'iode dans les extraits thyroïdiens. *C. R. Soc. Biol.*, 87, p. 1026, 1922. — *B.S.P.*, p. 188, 1923.
- FABRE et PENEAU. — Dosage de l'iode dans la poudre de thyroïde. *J.P.C.*, p. 435, 1925.
- FIESSINGER. — Les maladies du foie.
- FONG. — *Radiology*, 46, n° 6, p. 583, 1946.
- FOURNIER. — *Thèse de Doctorat en Pharmacie*, Lyon 1942.
- GAUTIER. — Sur un procédé simple de détermination de l'iode organique. *J.P.C.*, 25, p. 145, 1937.
- GRAHAM et COLE. — Cholécytography. *J. Am. Med. Ass.*, 84, p. 1175 1925. — Cholécytography. An experimental and clinical Study. *J. Am. Med. Ass.*, 84, p. 14, 1925.
- HÉLAINE. — *Thèse Doctorat Médecine*, Paris, 1948.
— *Presse Médicale*, n° 15, 1950.
- DE JONG et LENSTRA. — Über die Jobbestimmung in organischen arzneistoffen. *Ph. Act. Helv.*, 26, p. 211, 1951. — *Ph. Week.*, 83, p. 167, 1948.
- JUNKMANN. — Perorale Cholecystographie mit Biliselectan. *Klin. Wschr.*, 20, p. 125, 1941.
- KEMP. — *Brit. Med. J.*, 2, p. 674, 1943.
- KENDALL. — The determination of iodine in connection with studies in thyroid activity. *J. Biol. Chem.*, 19, p. 251, 1914. — *J. Biol. Chem.*, 43, p. 149, 1920.
- LAFON. — Dosage du Brome combiné. Application au dosage du brome et de l'iode dans les produits biologiques. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 30, p. 500, 1948.
- LAPP. — Elimination des poisons. Nouveaux coefficients toxicologiques. *Ann. Pharm. Franç.*, 6, n° 3, p. 151, 1948.
- LAPP et SPIESER. — Hémikrèse et Protorrhée de l'arsenic. *Ann. Pharm. Franç.*, 8, n° 12, p. 803, 1950.
- LAPP et LAPP. — Calcul des constantes d'élimination (Hémikrèse et Protorrhée) dans le cas des courbes incomplètes et application à la clinique. *Ann. Pharm. Franç.*, 10, n° 2, p. 88, 1952.
- LAROCHE, GRIGAUT et TRÉMOLLIÈRES. — Les diagnostics biologiques N. FIESSINGER, p. 713.
- LECLERCQ. — *J. Ph. Belg.*, 17, p. 546, 1935.

- LEIPERT et WATZLAWECK. — *Z. Anal. Chem.*, 98, p. 11, 1934. — *Bioch. Zeits.*, 270, p. 448, 1934.
- LEVRAT, BADINAND et GARNIER-MOIROUX. — Fausse albuminurie par ingestion de Phéniodol. *Soc. gastro-entérologie de la région lyonnaise*, 4, 6, 1950. — *Arch. Mal. App. Digest.*, 39, p. 1022, 1950.
- LOISY. — *Thèse Doctorat en Médecine*, Lyon, 1951.
- MAC CLENDON et BRATTON. — A new method for détermination of iodine in five cubic centimeters of blood or other biological material. *J. Biol. Chem.*, 123, p. 699, 1938.
- MICHEL et LAFON. — Sur le dosage de l'iode dans les corps organiques. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, p. 644, 1945.
- MODELL. — The pharmacology of D.I.P. acid. *Jour. of Lab. and Clin. Med.*, 37, p. 1376, 1942.
- PONS. — La cholecystographie par le Biliselectan. *Presse Médicale*, 53, p. 679, 1945.
- RIGGS et MANN. — A permanganate acid ashing micromethod for iodine determination. *J. Biol. Chem.*, 134, p. 193, 1940.
- ROBELLET. — *Thèse Doctorat en Médecine*, Paris, 1947.
- SENDROY. — *J. Biol. Chem.*, 130, p. 605, 1939.
- STSCHIGOL. — *Ph. Zentralh.*, 74, p. 177, 1933. — Dosage des halogènes dans les produits chimiques. *J.P.C.*, 25, p. 270, 1937.
- TALBOT, BUTRER, SALTZMANN et RODRIGUEZ. — The colorimetric estimation of protein-bound serum iodine. *J. Biol. Chem.*, 153, p. 479, 1944.
- TREVORROW et FASHEMA. — The determination of iodine in biological material. *J. Biol. Chem.*, 110, p. 29, 1935.
- UNFUG. — *Radiology*, 46, n° 5, p. 489, 1946.
- - - - -

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
AVANT-PROPOS	9
PLAN GÉNÉRAL.....	11
OBJET DU TRAVAIL.....	12
INTRODUCTION	13
CHAPITRE I. — <i>Élimination urinaire qualitative</i>	21
CHAPITRE II. — <i>Méthodes de dosage des molécules organiques iodées</i>	25
CHAPITRE III. — <i>Technique rapide de dosage des opacifiants iodés dans les urines</i>	41
CHAPITRE IV. — <i>Élimination urinaire quantitative</i>	47
CHAPITRE V. — <i>Étude cinétique de l'élimination</i>	61
CHAPITRE VI. — <i>Discussion</i>	75
CONCLUSIONS	81
BIBLIOGRAPHIE	83

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX (AIN) — J. PATISSIER
